

MANOEL PEREIRA PINTO FILHO

***CHLAMYDIA TRACHOMATIS* NO CANAL CERVICAL
DE GESTANTES E O PARTO PREMATURO**

CURITIBA

2008

MANOEL PEREIRA PINTO FILHO

***CHLAMYDIA TRACHOMATIS* NO CANAL CERVICAL
DE GESTANTES E O PARTO PREMATURO**

**Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre, pelo Curso de
Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor
de Ciências da Saúde, da Universidade Federal
do Paraná.**

Orientador: Prof. Dr. Newton Sergio Carvalho

CURITIBA

2008

Pinto Filho, Manoel Pereira

Chlamydia trachomatis no canal cervical de gestantes e o parto prematuro / Manoel Pereira Pinto Filho. Curitiba, 2008.

Ix, 109 f. il.

Orientador: Prof. Dr. Newton Sergio Carvalho

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.

1. Trabalho de Parto Prematuro. 2. Reação em Cadeia da Polimerase. 3. Chlamydia trachomatis. 4. Fatores sexuais. I. Título. II. Carvalho, Newton Sergio.

NLM: WQ 300

DEDICATÓRIA

Dedico esta Dissertação de Mestrado

“In Memoriam”

A minha mãe, Senhora Yataylila Pereira Pinto, que permitiu a minha vida, ensinou-me que as pessoas devem ser consideradas por aquilo que têm de melhor, e se dispôs a mostrar-me o caminho da honestidade e da perseverança.

A minha família e em especial aos meus seis irmãos que sempre estiveram e estarão ao meu lado em todos os momentos da minha existência.

AGRADECIMENTOS

Meu especial agradecimento às mulheres grávidas que muito singelamente aceitaram em participar como sujeitas desta pesquisa.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização e divulgação deste trabalho:

Professores, que ao longo da minha carreira estudantil e acadêmica, trouxeram-me conhecimento.

Professores do Departamento de Tocoginecologia e de Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná.

Alunos graduandos e médicos residentes, que participaram direta ou indiretamente na realização desta pesquisa.

Secretárias do departamento de Tocoginecologia e de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná.

Professora e revisora da língua portuguesa, Paula Clarisse Grazziotin de Jesus.

Professoras e revisoras da língua inglesa, Valéria Barreira e Geórgia Cagneti.

Agradecimento diferenciado aos colegas e professores que foram fundamentais pelos ensinamentos, incentivo e companheirismo em todos os momentos da realização desta Dissertação de Mestrado.

Professor Doutor Aníbal Faúndes.

Estatística do Cemicamp Professora Doutora Maria Helena de Souza.

Amigos, Carlito Moreira Filho e Jorge da Silva Amaral.

Orientador, Professor Doutor Newton Sergio de Carvalho, não tenho palavras para agradecer o seu incentivo e ajuda na finalização desta Dissertação.

Pouco conhecimento faz com que as criaturas se sintam orgulhosas.
Muito conhecimento, que se sintam humildes.
É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o céu, enquanto que as
cheias a baixam para a terra, sua mãe.

Leonardo da Vinci.

Não se deve medir o sucesso pela posição que a pessoa alcançou na vida,
mas pelos obstáculos que ela teve de superar.

Booker Washington.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS SIGLAS E SÍMBOLOS.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivo geral.....	10
1.1 Objetivos específicos.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 Parto prematuro.....	12
2.1.1 Fatores de risco para o parto prematuro.....	14
2.2 <i>Chlamydia trachomatis</i>	18
2.2.1 Prevalência.....	25
2.2.2 Fatores de risco.....	26
2.2.3 Diagnóstico.....	27
2.2.4 Tratamento.....	29
2.3 <i>Chlamydia trachomatis</i> não associada com o parto prematuro.....	33
2.4 <i>Chlamydia trachomatis</i> associada com o parto prematuro.....	38
3 SUJEITOS E MÉTODOS.....	45
3.1 DESENHO DO ESTUDO.....	45
3.2 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	45
3.3 SUJEITOS DO ESTUDO.....	46
3.3.1 Critérios de inclusão.....	46
3.3.2 Critérios de exclusão.....	47
3.4 VARIÁVEIS.....	47
3.4.1 Variável dependente.....	47
3.4.2 Variáveis independentes e de controle.....	47

3.5 PROCEDIMENTOS.....	48
3.5.1 Pesquisa da <i>Chlamydia trachomatis</i>	49
3.5.2 Coleta dos dados.....	50
3.5.3 Processamento dos dados.....	50
3.5.4 Análise dos dados.....	50
3.5.5 Hipóteses estatísticas.....	51
3.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	52
4 RESULTADOS.....	53
5 DISCUSSÃO.....	61
5.1 Considerações finais.....	69
6 CONCLUSÕES.....	70
REFERÊNCIAS.....	71
ANEXOS.....	77
ANEXO I – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	77
ANEXO II – Instrumento de coleta de dados.....	79
ANEXO III – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	80
ANEXO IV – Artigo formatado para publicação.....	81

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – FREQUÊNCIA RELATIVA E <i>ODDS RATIO</i> DE PARTO PREMATURO SEGUNDO A PRESENÇA DE <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> NA SECREÇÃO DO CANAL CERVICAL DE GESTANTES – 2003.....	54
TABELA 2 – FREQUÊNCIA RELATIVA E <i>ODDS RATIO</i> DE PARTO PREMATURO SEGUNDO A IDADE MATERNA – 2003.....	55
TABELA 3 – FREQUÊNCIA RELATIVA E <i>ODDS RATIO</i> DE PARTO PREMATURO SEGUNDO A ESCOLARIDADE – 2003.....	56
TABELA 4 – FREQUÊNCIA RELATIVA E <i>ODDS RATIO</i> DE PARTO PREMATURO SEGUNDO O ESTADO MARITAL – 2003.....	57
TABELA 5 – FREQUÊNCIA RELATIVA E <i>ODDS RATIO</i> DE PARTO PREMATURO SEGUNDO O NÚMERO DE GESTAÇÕES – 2003.....	58
TABELA 6 – FREQUÊNCIA RELATIVA E <i>ODDS RATIO</i> DE PARTO PREMATURO SEGUNDO O NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS NOS DOIS ÚLTIMOS ANOS – 2003.....	59
TABELA 7 – FREQUÊNCIA RELATIVA E <i>ODDS RATIO</i> DE PARTO PREMATURO SEGUNDO O USO DO CONDOM – 2003.....	60
TABELA 8 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO PARTO PREMATURO ANÁLISE MÚLTIPLA POR REGRESSÃO LOGÍSTICA – 2003.....	61

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> (ESFREGAÇO CONVENCIONAL COM COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU– 400X).....	5
FIGURA 2 – <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> (ESFREGAÇO CONVENCIONAL COM COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU– 400X E 1000X).....	5
FIGURA 3 – CICLO VITAL BIFÁSICO DA <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i>	21
FIGURA 4 – DELINEAMENTO ESTATÍSTICO DE CASO CONTROLE.....	46
FIGURA 5 – MATERIAL UTILIZADO PARA A COLETA E O TRANSPORTE DAS AMOSTRAS ENDOCERVICAIS.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.

AAFP –	<i>American Academy of Family Physicians</i>
ACOG –	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
Ag HBS –	Antígeno da hepatite B
AIDS –	Síndrome de imunodeficiência adquirida
ASHA –	<i>American Social Health Association</i>
CAF –	Cirurgia de alta frequência
CDC –	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEFORMA –	Centro de Estudos e Formação da Maternidade Darcy Vargas
CIUR –	Crescimento intra-uterino restrito
CT –	<i>Chlamydia trachomatis</i>
DHEG –	Doença hipertensiva específica da gravidez
DNA –	Ácido desoxirribonucleico
DST –	Doenças sexualmente transmissíveis
ELISA –	<i>Enzyme linked immunoassay</i>
EUA –	Estados Unidos da América
H ₀ –	Hipótese nula
H ₁ –	Hipótese da pesquisa
HIV –	Vírus da imunodeficiência humana
HSP –	<i>Heat shock proteins</i> (Proteínas de choque térmico)
IC –	Intervalo de confiança
IgG –	Imunoglobulina G
IgM –	Imunoglobulina M
NG –	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> .
n –	Número de casos
OR –	<i>Odds ratio</i>
p –	Nível de significância
PCR –	<i>Polimerase chain reaction</i>
LCR –	<i>Ligase chain reaction</i>
PP –	Parto prematuro
RNA –	<i>Ribonucleico acid</i>
Rupreme –	Ruptura prematura de membranas
RR –	Risco relativo estimado
SPSS® –	Software SPSS <i>Smart Viewer</i> – 10.0.
TPP –	Trabalho de parto prematuro
UCM –	<i>Universal Collection Medium</i>
UTI –	Unidade de terapia intensiva
μ –	Micras
α –	Alfa
β –	Beta
π –	PI (letra do alfabeto grego)
Ψ –	PSI (letra do alfabeto grego)
≥ –	Maior ou igual

RESUMO

INTRODUÇÃO: A prematuridade é a intercorrência obstétrica mais importante da perinatologia. Na sua etiopatogenia, considerada multifatorial, as evidências relacionam a infecção do trato geniturinário como um dos fatores etiológicos mais importantes. A infecção pela *Chlamydia trachomatis* destaca-se dentre esses fatores, embora as pesquisas da sua associação com o nascimento prematuro tem produzido resultados conflitantes e controversos.

OBJETIVO: A hipótese da pesquisa consiste em verificar se existe associação entre a presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes e o parto prematuro, controlado por características sócio-demográficas, número de gestações e hábitos sexuais de risco.

MÉTODOS: O delineamento utilizado foi retrospectivo, longitudinal, analítico, observacional do tipo caso-controle não pareado. A pesquisa foi realizada na Maternidade Darcy Vargas de Joinville, Santa Catarina, no período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2003, em 237 gestantes voluntárias divididas em dois grupos: um grupo de estudo com 79 casos de partos prematuros com idade gestacional entre 26 (0/7) e 33 (6/7) semanas e o controle constituído por 158 mulheres de termo: 37 (0/7) e 41 (3/7) semanas. A detecção da *Chlamydia trachomatis* na amostra do conteúdo cervical foi realizada através da reação em cadeia da polimerase.

RESULTADOS: A frequência relativa dos casos com *Chlamydia trachomatis* no canal cervical foi de 6,3% (5/79) no grupo de estudo e 5,1% (8/158) no grupo controle. A diferença encontrada de 1,2 pontos percentuais não foi estatisticamente significativa ($p=0,76$), com *odds ratio* de 1,27 [0.35 - 4.46]. Na comparação das variáveis independentes de controle com o parto prematuro, não foram significantes: a idade materna, o número de gestações e o hábito do uso do condom. Houve associação estatisticamente significativa com a escolaridade fundamental, com as pacientes sem parceiro fixo e com o número de parceiros sexuais nos dois últimos anos (≥ 2). Após a análise múltipla por regressão logística, a escolaridade fundamental com *odds ratio* de 2,05 [1,15 – 3,67], e as pacientes sem parceiro fixo, com *odds ratio* de 1,98 [1,11 – 3,54], mantiveram associação estatisticamente significativa com o parto prematuro – o que não ocorreu com o número de parceiros sexuais nos dois últimos anos (≥ 2).

CONCLUSÕES: A presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes não se associou ao parto prematuro, portanto nesta pesquisa não foram encontrados subsídios para afirmar que sua presença seja fator de risco para a prematuridade. As variáveis independentes de controle, escolaridade fundamental e as pacientes sem parceiro fixo tiveram associação significativa com parto prematuro. A frequência relativa de 1,2 pontos percentuais maior nos casos de partos prematuros que nos controles de termo, encontrada no conteúdo amostral desta pesquisa, sugere uma tendência para esta associação. Também corrobora a literatura com a indicação de rotina de rastreamento pré-natal desta doença sexualmente transmissível como estratégia viável de saúde pública, a fim de minimizar resultados gestacionais adversos, principalmente nos grupos com fatores de risco.

Palavras-Chave: Parto prematuro; *Chlamydia trachomatis*; Reação em cadeia da polimerase; Escolaridade; Estado marital.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prematurity is the most important obstetric complication in perinatology. Multiple factors are incriminated in the etiopathogeny of prematurity, and evidences report urinary and lower genital tract infections as one of the key etiological factors. The infection caused by *Chlamydia trachomatis* stands out among these factors, although studies of its association with premature childbirth have been conflicting and controversial.

OBJECTIVE: The aim of this study is to assess whether there is an association between the presence of *Chlamydia trachomatis* in the cervical channel of pregnant women and preterm birth, controlled for socio-demographic characteristics, number of gestations and high-risk sexual habits.

METHODS: It is a retrospective, longitudinal, analytical, observational case-control and non-paired study. The study was conducted from June 1st to December 31st 2003 with 237 voluntary participants divided into two groups: A study population with 79 cases of prematurity between 26 (0/7) to 33 (6/7) weeks of gestation and a control group with 158 full term gestations between 37 (0/7) and 41 (3/7) weeks of gestation. Detection of *Chlamydia trachomatis* from cervical channel specimens was carried out through polymerase chain reaction-based assays.

RESULTS: Relative frequency of patients with *Chlamydia trachomatis* in the cervical channel was 6.3% (5/79) in the study population and 5.1% (8/158) in the control group. The 1.2 percent difference between the groups was not statistically significant ($p=0.76$) (odds ratio 1.27 CI 0.35 to 4.46). Upon comparing independent control variables with preterm births, the following were not significant: maternal age, number of gestations, and condom use. A statistically significant association was found with educational level, patients with non-regular partners and number of sexual partners in the two preceding years (> 2). Upon multiple logical regression analysis, low educational level (odds ratio 2.05 CI 1.15 to 3.67) and the patients with non-regular partners, (odds ratio 1.98 CI 1.11 to 3.54) showed a statistically significant association with preterm birth - unlike results from number of sexual partners in the two preceding years (> 2).

CONCLUSION: The presence of *Chlamydia trachomatis* in the cervical channel of pregnant women showed no association with preterm birth. Thus, data from this study failed to show that the presence of *Chlamydia trachomatis* is a risk factor for prematurity. Independent control variables of low educational level and patients with non-regular partners showed a statistically significant association with preterm birth. The relative higher 1.2 percent frequency in the cases of premature childbirth than in the full term deliveries found in the study data suggests a tendency towards this association. Prenatal screening routine of this STD as a public health strategy aiming at minimizing adverse gestational outcomes, mainly in the risk factor groups, is in agreement with literature.

Key words: Premature childbirth; *Chlamydia trachomatis*; Polymerase chain reaction; Educational level; Marital status.

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é a intercorrência obstétrica mais importante da perinatologia por ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade perinatal. Anualmente 13 milhões de crianças nascem prematuros no mundo, perfazendo 11,5% de todos os nascidos vivos. Excluídas as malformações congênitas, 75% das mortes perinatais e 50% das anormalidades neurológicas relacionam-se à prematuridade. (CUNNINGHAM *et al.*, 2000; LOCKWOOD e KUCZYNSKI, 2001; ACOG, 2003; ANDREWS *et al.*, 2006).

Apesar de novas propostas para a propedêutica de rastreamento e diagnóstico, somados os inúmeros esquemas de terapêutica medicamentosa, a incidência do parto prematuro (PP) tem se mantido estável, entre 8 e 10%, sem mudança significativa nos últimos 40 anos. (LEONG *et al.*, 1993; CUNNINGHAM *et al.*, 2000; LOCKWOOD e KUCZYNSKI, 2001; ACOG, 2003).

Dentre os fatores de risco mais importantes podemos citar: os sócio-demográficos, hábitos de vida, condições sócio-econômicas, antecedentes ginecológicos e obstétricos e intercorrências próprias da gravidez. Encontram-se na literatura inúmeros índices que utilizam várias combinações destes fatores de risco, com o objetivo de qualificar um grupo de gestantes que presumivelmente desenvolveria trabalho de parto prematuro. Esta estratégia, quando aplicada na população em geral, mesmo com assistência pré-natal diferenciada, não se traduz no decréscimo da incidência do parto prematuro. (LEONG *et al.*, 1993; MEIS *et al.*, 1998; CUNNINGHAM *et al.*, 2000; LOCKWOOD e KUCZYNSKI, 2001; ACOG, 2003; MORGAN *et al.*, 2008).

A etiopatogenia da prematuridade é considerada multifatorial, com a contribuição de um ou mais fatores associados. Na maioria dos casos, em aproximadamente 60% das vezes, os partos prematuros são espontâneos sem causa ou fator de risco estabelecido.

Evidências epidemiológicas, clínicas e laboratoriais relacionam as infecções do

trato genital inferior e urinário como um dos fatores etiológicos mais importantes e comuns ao nascimento prematuro, sendo possível, nestes casos, observar microorganismos nas membranas fetais (corioamnionite), placenta e líquido amniótico, e também a presença de mediadores inflamatórios. Presume-se, portanto, ser a resposta inflamatória a possível causa de ruptura prematura de membranas e parto prematuro.

As infecções mais frequentemente relacionadas à etiologia da prematuridade são a bacteriúria assintomática, a vaginose bacteriana, os *Micoplasmas: Hominis e Ureaplasma Urealyticum*, o *Streptococcus*, a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*. (MEIS *et al.*, 1995; GENCAY *et al.*, 1997; CUNNINGHAM *et al.*, 2000; LOCKWOOD e KUCZYNSKI, 2001; GONCALVES *et al.*, 2002; ANDREWS *et al.*, 2006).

A presença de doenças sexualmente transmissíveis durante a gravidez traz preocupação pelos possíveis efeitos adversos sobre o binômio mãe-feto. As modificações fisiológicas da gravidez dificultam o diagnóstico, assim como a presença do feto limita a terapêutica. Neste período deve ser considerado que a gestante procura assistência médica regularmente, sendo então o momento adequado para profilaxia, rastreamento, diagnóstico e tratamento das doenças em geral. (GIBBS *et al.*, 1992; CUNNINGHAM *et al.*, 2000; ANDREWS *et al.*, 2000).

Das infecções específicas sexualmente transmissíveis possivelmente relacionáveis ao parto prematuro, aquela que tem como fator etiológico a *Chlamydia trachomatis*, se traduz em importância singular por sua grande incidência na população em geral. A infecção do trato geniturinário pela *Chlamydia trachomatis*, é a doença sexualmente transmissível bacteriana mais comum, perdendo apenas para a infecção de etiologia viral causada pelo *Papilomavirus humano*. (PAAVONEN e EGGERT-KRUSE, 1999; CODES *et al.*, 2002; CARVALHO *et al.*, 2004; ZAMITH *et al.*, 2005; ANDREWS *et al.*, 2006).

A partir de dezembro de 2000 os cinquenta estados americanos e o distrito de Columbia adotaram a notificação compulsória das infecções por clamídias. Segundo o *Centers for Diseases Control and Prevention*, cerca de três milhões de infecções por

Chlamydia trachomatis ocorreram em 2004. As maiores taxas notificadas no ano de 2001 foram para adolescentes do sexo feminino (15 e 19 anos) e adultas jovens (20 e 24 anos). Os estudos internacionais de prevalência da infecção do trato genital inferior pela *Chlamydia trachomatis* em mulheres grávidas mostram percentuais variáveis entre 4,7% a 18,8%. (ANDREWS *et al.*, 2000; WORKOWSKI *et al.*, 2002; KADZHAIA e MERABISHVILI, 2005; SHEFFIELD *et al.*, 2005; ANDREWS *et al.*, 2006; SHANKAR *et al.*, 2006)

No Brasil, dados estatísticos são escassos, provavelmente por não ser uma doença sexualmente transmissível de notificação compulsória. Das pesquisas encontradas, com metodologia adequada e propedêutica de alta sensibilidade, observam-se variações entre 6,6% a 19,6%. (FARINA *et al.*, 2002; DUARTE, 2004a; ZAMITH *et al.*, 2005).

A *Chlamydia trachomatis* é um importante patógeno em seres humanos, sendo o tracoma uma das doenças causadas por esse microorganismo, conhecida desde a antiguidade havendo a descrição desta afecção em papiros egípcios. Pertence à ordem das *Chlamydiales*, à família *Chlamydiaceae* e ao gênero *Chlamydia*. É uma pequena bactéria gram-negativa que parasita exclusivamente o ser humano, o ciclo vital ocorre dentro de 48 a 72 horas e o período de incubação é de 7 a 14 dias. Apresentam afinidade por células eucariotas colunares e são bactérias intracelulares obrigatórias que utilizam o sistema mitocondrial da célula hospedeira para a produção de energia.

Pelo fato da replicação clamidiana ocorrer apenas no interior do citoplasma da célula do hospedeiro, e por essa replicação invariavelmente determinar a morte desta célula, a presença desse microorganismo é sempre patogênica, não sendo considerada como comensal participante da flora genital normal. (NAUD *et al.*, 2001; DUARTE, 2004a; ZAMITH *et al.*, 2005).

Além da lise celular, é provável que esta ação direta seja de importância secundária e o dano principal ocorra mediado por mecanismos imunológicos, pois se observa intensa resposta imune a infecção por clamídias, tanto em relação à imunidade humoral quanto a celular. Segundo Witkin S.S. um provável antígeno relacionado à

sensibilização é a proteína HSP60 ou *heat shock proteins* ou proteínas de choque térmico. A concentração de anticorpos séricos contra esta proteína correlaciona-se à intensidade do dano aos tecidos atingidos. (NAUD *et al.*, 2001; DUARTE, 2004b; ZAMITH *et al.*, 2005).

A transmissão da *Chlamydia trachomatis* ocorre predominantemente por contato sexual e sua taxa de contágio é de 40% de homem para mulher e 32% da mulher para o homem. Associa-se a *Neisseria gonorrhoeae* em 20 a 40% dos casos de homens e 30 a 50% em mulheres. (FARINA *et al.*, 2002; DUARTE, 2004a; DATTA *et al.*, 2007).

Não existem evidências, até o momento, da passagem trans-placentária deste patógeno, entretanto a transmissão vertical deve ser considerada, principalmente as contaminações no canal do parto, podendo levar o recém-nascido a conjuntivite de inclusão, pneumonia intersticial atípica, bronquite e otite média.

É controversa e não aceitam sem ressalvas a hipótese de ocorrer infecção ovular ascendente, propiciando intercorrências obstétricas como abortamento, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, crescimento intra-uterino restrito e óbito fetal. (SWEET *et al.*, 1987; GIBBS *et al.*, 1992; GENCAY *et al.*, 1997; ANDREWS *et al.*, 2000; WORKOWSKI *et al.*, 2002; MILLER, 2006).

Nas mulheres a infecção pela *Chlamydia trachomatis* pode ocorrer em diversos locais do organismo e conseqüentemente ocasionarem diversos quadros clínicos. É isolada no canal endocervical, endométrio, uretra, ductos das glândulas de *Bartholin* e mucosa retal. A maioria dos casos é assintomática ou oligossintomática e, algumas vezes os sinais e sintomas são inespecíficos o que proporciona a persistência deste microorganismo no trato genital. Isto faz com que a mulher seja o reservatório natural deste patógeno, com maior possibilidade de contágio e disseminação urogenital.

A sintomatologia clínica referida caracteriza-se por fluxo vaginal discreto, associados à disúria leve e intermitente, geralmente maximizada no período menstrual. Secundariamente a médio e longo prazo pode se traduzir em dor pélvica crônica, esterilidade e gestações ectópicas. (PAAVONEN e EGGERT-KRUSE, 1999;

ASBILL *et al.*, 2000; NAUD *et al.*, 2001; ZAMITH *et al.*, 2005; MARQUES e MENEZES, 2005; MILLER, 2006).

Como a caracterização diagnóstica clínica da infecção causada pela *Chlamydia trachomatis* é difícil, na maioria das vezes torna-se necessário utilizar-se de métodos bioquímico-laboratoriais complementares. Como em outras infecções, o diagnóstico ocorre pela identificação da presença do agente infeccioso e, para isso utiliza-se citologia, espécimes clínicos e fragmentos de tecido. (SCHACHTER *et al.*, 1994; LEE *et al.*, 1995; ANDREWS *et al.*, 1997; FARINA *et al.*, 2002).

Na citologia cérvico-vaginais tríplices, observa-se *densas inclusões citoplasmáticas granulosas*. Este método tem baixa sensibilidade de 50% e alta especificidade de 90%, entretanto este exame deve ser levado em consideração nos casos em que se encontra achado suspeitos, principalmente na conjuntivite de inclusão em recém-nascidos (Figura 1 e Figura 2). (ANDREWS *et al.*, 1997; ASBILL *et al.*, 2000; FARINA *et al.*, 2002; WORKOWSKI *et al.*, 2002; ZAMITH *et al.*, 2005).

FIGURA 1 – DOIS ESFREGAÇOS CITOLÓGICOS CONVENCIONAIS COM COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU (AUMENTO 400X)

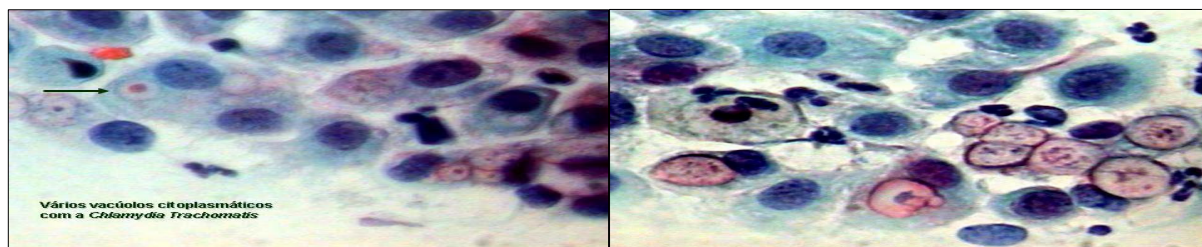
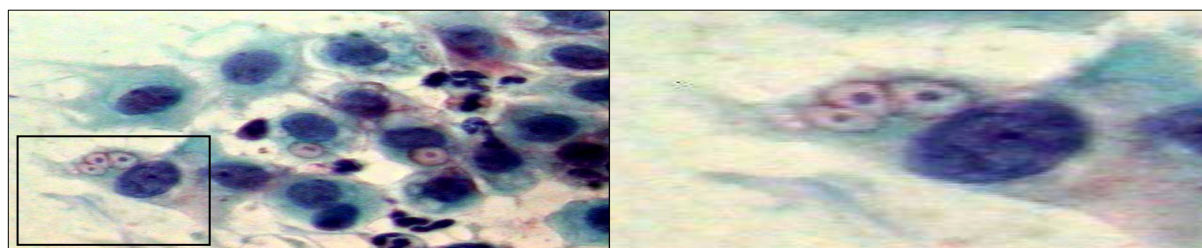


FIGURA 1 – DOIS ESFREGAÇOS CITOLÓGICOS CONVENCIONAIS COM COLORAÇÃO DE PAPANICOLAOU (AUMENTO 400X E 1000X)



A sorologia tem resultado paradoxal, pois são intensas as respostas imunes provocadas pela *Chlamydia trachomatis* e restrito o diagnóstico pela elevada taxa de anticorpos na população sexualmente ativa, tornando esta metodologia não conclusiva. Provavelmente as maiores utilidades deste método esteja no rastreamento de populações com baixa prevalência, situação em que a sorologia negativa afasta o diagnóstico e a positiva requer avaliações adicionais, como cultura, detecção de antígenos ou biologia molecular. (ASBILL *et al.*, 2000; NAUD *et al.*, 2001; FARINA *et al.*, 2002; DUARTE, 2004a; ZAMITH *et al.*, 2005).

A cultura é considerada padrão ouro quando comparada a outros métodos, pois tem sensibilidade de 65% a 85% e especificidade de 100%. Sendo a *Chlamydia trachomatis* uma bactéria intracelular obrigatória, o isolamento requer cultura em linhagem de células sensíveis como às de *McCoy*, *HeLa229* e *BHK*. Devido aos pré-requisitos para a manutenção destes cultivos celulares, aliados ao alto custo, esta técnica fica restrito como método de pesquisa. (LEE *et al.*, 1995; ANDREWS *et al.*, 1997; FARINA *et al.*, 2002; DUARTE, 2004a; ZAMITH *et al.*, 2005).

As técnicas de detecção de antígenos são facilmente disponíveis, rápidas e de baixo custo. Dois grupos de testes são encontrados: a imunofluorescência direta e os métodos imunoenzimáticos.

A imunofluorescência direta utiliza anticorpos monoclonais contra os corpúsculos elementares, conjugados a substâncias fluorescentes como a fluoresceína. Apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 95%, quando comparado à cultura de células.

Dos métodos imunoenzimáticos a técnica mais utilizada é a de ELISA (*enzyme linked immunoassay*); comparando-se à cultura de células sua sensibilidade e especificidade oscilam em torno de 90%. Esses dois testes devem ser usados com ponderação em populações de baixa prevalência pela possibilidade em se obter um resultado falso-positivo em 2 a 3% das amostras. (FARINA *et al.*, 2002; DUARTE, 2004a; DUARTE, 2004b; ZAMITH *et al.*, 2005).

As técnicas de biologia molecular possibilitam a detecção de seqüências específicas de nucleotídeos das clamídias. A sensibilidade e a especificidade do teste podem variar dependendo da população de pacientes, da origem da amostra, da versão da prova avaliada e do padrão utilizado para comparação. Os valores encontrados para sensibilidade variam entre 89% a 97% e a especificidade entre 99,7% a 100%. (SCHACHTER *et al.*, 1994; LEE *et al.*, 1995; GAYDOS *et al.*, 1998; ASBILL *et al.*, 2000; FARINA *et al.*, 2002; CRAM *et al.*, 2002; DUARTE, 2004a).

ANDREWS *et al.* (1997), em amostragem de 462 casos, encontraram prevalência da *Chlamydia trachomatis* de 18,2% através da reação em cadeia da ligase no conteúdo endocervical com sensibilidade de 90,3% e especificidade de 100%, e de 16,9% em amostra de urina com sensibilidade de 83,9% e especificidade de 99,5%. Concluiu que a reação em cadeia da ligase em amostra urinária é um meio mais simples não invasiva e efetivo, para o diagnóstico da infecção causada pela *Chlamydia trachomatis*.

O tratamento da infecção geniturinária da *Chlamydia trachomatis* é dificultado pela impossibilidade de rastrear todas as mulheres sexualmente ativas. As mulheres sintomáticas devem ser investigadas e, na impossibilidade, a terapêutica empírica é justificada. Na gravidez, o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e a *American Academy of Family Physicians* (AAFP) recomendam que o rastreamento e o tratamento da infecção do trato genital inferior pela *Chlamydia trachomatis*, embora controverso, seja considerado para gestantes que apresentam fatores de risco para contrair doenças sexualmente transmissíveis, história prévia de prematuridade, ruptura prematura de membranas e trabalho de parto prematuro. (CRAM *et al.*, 2002; PAUKKU *et al.*, 2003; KADZHAIA e MERABISHVILI, 2005; MILLER, 2006; BLAS *et al.*, 2007; YONKOVA V., 2007; DATTA *et al.*, 2007).

Para PHILLIPS *et al.* (1989), os critérios de risco a se utilizar são discutíveis, mas sugere-se: adolescentes, baixa escolaridade, múltiplos parceiros, parceiro sexual com outros contatos nos últimos três meses e sangramento fácil do colo uterino. Segundo WORKOWSKI *et al.* (2002) devem-se também rastrear as gestantes com 25

anos ou menos de idade. O melhor momento da realização do exame encontra-se indefinido, porém para algumas diretrizes deve ser realizado na primeira consulta e durante o terceiro trimestre da gravidez.

Como regra geral, o tratamento com antibióticos da infecção do trato genital inferior causada pela *Chlamydia trachomatis* deve ter duração de 7 a 10 dias, e isso se deve às características do seu longo ciclo de vida e da alternância de suas duas formas de apresentação, pois apenas a forma de corpúsculos reticulares é sensível por ser metabolicamente ativa e de vida exclusiva intracelular. Exceção a esta regra é a azitromicina, que com seu perfil farmacodinâmico de se concentrar preferencialmente no meio intracelular e apresentar meia vida longa, possibilitam um regime terapêutico em dose única. Para prevenir nova contaminação, deve-se orientar abstinência sexual durante sete dias. (ZAMITH *et al.*, 2005; MILLER, 2006; WORKOWSKI e BERMAN, 2006).

Na gravidez doxíciclina, tetraciclina e quinolonas são formalmente contra-indicadas sendo recomendado o uso do estearato de eritromicina na dose de 500mg via oral quatro vezes ao dia durante 7 dias. Os β -lactâmicos não têm boa efetividade contra estes microorganismos por apresentarem parede celular diferente das demais bactérias, mesmo assim a amoxicilina, na dose de 500mg por via oral, três vezes ao dia durante sete dias, apresenta boa tolerabilidade e pode ser utilizada como alternativa em gestantes. (ZAMITH *et al.*, 2005; MILLER, 2006; RAHANGDALE *et al.*, 2006).

Segundo a revisão sistemática da *Cochrane Library* por BROCKLEHURST e ROONEY (2008) a clindamicina, na dose de 300mg via oral duas vezes ao dia durante sete dias e a azitromicina na dose de 1g via oral em dose única, devem ser consideradas se a eritromicina e a amoxicilina forem contra-indicadas ou não toleradas. (WORKOWSKI e BERMAN, 2006).

Segundo CRAM *et al.*, (2002), o teste para cura, nos serviços ou locais que existirem condições de ser realizado, está recomendado após três semanas do final da terapia e deve ser repetido no terceiro trimestre. Os parceiros sexuais também devem ser avaliados.

Os resultados de pesquisas encontradas na literatura, que relacionam a associação entre a infecção do trato genital inferior pela *Chlamydia trachomatis* durante a gravidez e o subsequente nascimento prematuro, têm se traduzido em resultados conflitantes e controversos. (WORKOWSKI *et al.*, 2002; CRAM *et al.*, 2002; ANDREWS *et al.*, 2006).

Alguns estudos demonstram um risco aumentado em até duas a três vezes para o parto prematuro, e preconizam a investigação rotineira em grupos de maior risco como os de CLAMAN *et al.* (1995), RASTOGI *et al.* (2003) e BLAS *et al.* (2007), entre outros.

Outras pesquisas não observam esta associação da infecção geniturinária da *Chlamydia trachomatis* e o parto prematuro, dentre elas as de BOVAC *et al.* (2002), ANDREWS *et al.* (2006) e KAROWICZ-BILINISKA *et al.* (2007).

É observado que a grande maioria dessas pesquisas tem utilizado testes de diagnósticos pouco sensíveis e metodologia inadequada associada à inabilidade para controlar variáveis independentes potencialmente confundidoras. (SKJELDESTAD e DALEN, 1986; CRAM *et al.*, 2002; ANDREWS *et al.*, 2006).

Justifica-se esta pesquisa por existirem diferenças consideráveis na incidência da infecção do trato genital pela *Chlamydia trachomatis* em diferentes populações de gestantes e a associação da infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* com parto pré-termo está pouco estudado e ainda não estabelecido.

1.1 Objetivo geral

Verificar se existe associação entre a presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes e a ocorrência de parto prematuro.

1.2 Objetivos específicos

1.2.1 Comparar a frequência relativa e o *odds ratio* da presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes, com parto prematuro e de termo.

1.2.2 Comparar a frequência relativa e o *odds ratio* das características sócio-demográficas, número de gestações e hábitos sexuais de risco nos dois grupos de gestantes.

Comparar com parto prematuro e de termo.

1.2.2.1 A idade materna.

1.2.2.2 A escolaridade.

1.2.2.3 O estado marital.

1.2.2.4 O número de gestações.

1.2.2.5 O número de parceiros sexuais nos dois últimos anos.

1.2.2.6 O hábito do uso do preservativo/condom.

1.2.3 Avaliar a associação entre a presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes e o parto prematuro, controlando por variáveis independentes de controle na análise múltipla por regressão logística.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 As informações das referencias utilizadas que definem e discutem o parto prematuro serão relacionadas sequencialmente a seguir:

(ACOG, 2003).

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003.

Manejo do trabalho de parto prematuro.

O nascimento prematuro é a causa principal de mortalidade neonatal nos Estados Unidos. Precede em 40 a 50% dos casos de nascimentos prematuros, que respondem por 35% de todo o cuidado de saúde norte-americano; traduz-se em 10% do total gasto com as crianças. Ocorrem aproximadamente 467.000 nascimentos anualmente (11.5% de todos os nascimentos ao vivo). Os nascimentos prematuros são responsáveis por três quartos da mortalidade neonatal e a metade das alterações neurológicas em longo prazo. O propósito deste documento é apresentar os vários métodos propostos para o manejo do parto prematuro na prática clínica. Apesar dos numerosos métodos de administração propostos a incidência de nascimento de prematuro mudou muito pouco durante os últimos 40 anos e são incertas as melhores estratégias para o manejo do parto prematuro.

(CUNNINGHAM *et al.*, 2000).

Parto pré-termo.

O parto prematuro é definido como aquele que ocorre antes das 37 semanas ou 259 dias, a contar do primeiro dia da última menstruação, e tem como limite inferior 20 a 22 semanas ou 140 dias. Quando não se tem informação confiável da cronologia gestacional, podem ser usados os seguintes critérios para diferenciar os abortos dos partos prematuros: peso fetal no mínimo com 500 gramas ou 25 cm da sutura coronária ao cóccix.

Também são observadas as seqüelas em longo prazo e o impacto econômico da prematuridade. Das causas do parto pré-termo são importantes os fatores de risco

como os sócio-demográficos onde se destacam a idade, a etnia, o estado marital e o peso materno. Nos hábitos de vida é relevante o tabagismo, alcoolismo, drogas, desnutrição, atividade física excessiva e estresse. Às condições sócio-econômicas estão vinculadas a atividade profissional, a escolaridade e a nutrição.

Os antecedentes ginecológicos: a hipoplasia e malformações uterinas, sinéquias e leiomioma uterinos, adenomiose e conização prévia do colo uterino. Os antecedentes obstétricos: incompetência istmo-cervical, partos prematuros anteriores, aborto habitual e curetagens repetidas. As intercorrências da gravidez: apresentações anômalas, malformações fetais, gestações múltiplas, ruptura prematura das membranas, polidrâmnia, oligoidrâmnia, corioamnionite, descolamento prematuro da placenta, placenta prévia, cirurgia abdominal, infecções maternas, doenças sistêmicas e traumatismos maternos.

Também são discutidos neste referencia a etiopatogenia, o diagnóstico e o tratamento do parto prematuro.

(LOCKWOOD e KUCZYNSKI, 2001).

Estratificação de risco e mecanismos patológicos em mulheres com parto prematuro.

O nascimento pré-termo é a principal causa de mortalidade nos EUA. Métodos tradicionais clínicos ou sintomas premonitórios não são sensíveis nem específicos. Recentes afirmações para predizer parto prematuro incluíram medida ultra-sonográfica do colo uterino e marcadores bioquímicos. Embora sensíveis não podem garantir uma rotina a ser difundida. O fracasso dos métodos atuais para predizer o parto prematuro reflete uma compreensão inadequada da patogenia da prematuridade. Evidências clínica e experimental suporta quatro processos patogênicos que tem como final comum contração uterina e mudanças cervicais ou ruptura prematura de membranas.

Estas patogêneses são: (1) ativação do eixo hipotálamo – hipófise – adrenal, materno ou fetal; (2) inflamação corio-amniótica-decidual ou sistêmica; (3) hemorragia decidual e ou descolamento; (4) distensão patológica do útero. Conclui-se que o ideal seria combinar os marcadores biofísicos e bioquímicos como fator para predizer clínica e epidemiologicamente a prematuridade e ser uma ferramenta a ser

aplicada.

(SILVA, 1995).

Prematuridade: Aspectos Obstétricos.

Conceito, incidência, epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do parto prematuro. Foram discutidos os aspectos de fatores de risco para a prematuridade dentre eles, os dados que concluem que não se encontrou associação com a idade materna no que se referem as adolescentes, mas houve maior proporção de partos prematuros em mulheres com idade igual ou superior a 35 anos, diferença que não se manteve após análise multivariada.

2.1.1 Referencias que relatam, discutem e associam direta ou indiretamente fatores de risco com a ocorrência do parto prematuro:

(ASTOLFI e ZONTA, 1999).

Risco de parto prematuro e sua associação com idade materna, ordem de nascimento e gênero fetal.

Avaliação de uma amostra italiana de nascidos vivos no período de 1990 a 1994. Após análise multivariada observou-se maior risco para parto prematuro em: idade materna avançada, menor escolaridade, primeiro filho que o segundo e recém nascido do gênero masculino.

(ARAGÃO *et al.*, 2004).

Objetivo de identificar os fatores de risco para prematuridade.

Foi estudada uma amostra de partos ocorridos em dez hospitais públicos e privados ente 1997 e 1998 em São Luiz, Maranhão, Brasil. A análise de 2.443 nascidos vivos a incidência da prematuridade foi de 12,7%. Os fatores de risco encontrados para prematuridade: idade materna menor de 18 anos, renda familiar menor ou igual a um salário mínimo, primiparidade, viver sem companheiro OR de 1,49 (IC 1,07-2,07) e não ter feito pré-natal. Após a análise multivariável para controle

dos fatores de confundimento, permaneceram associados ao nascimento prematuro: a idade materna menor que 18 anos com OR 1,89 (IC 1,33-2,68) ($p<0,001$), primiparidade, OR 1,56 (IC 1,19-2,04) ($p=0,0051$) e a falta de pré-natal, OR 1,63 (IC 1,09-2,40) ($p=0,017$).

(CHAN e LAO, 2008).

Efeito da paridade e da idade materna avançada nos resultados obstétricos.

Estudos em 16.427 gestações únicas, destas 3,09% eram mulheres com idade superior a 40 anos. Foi observado que a cesariana e a idade superior a 40 anos, independente da paridade estava associada com parto prematuro. Concluindo que a idade avançada é um fator de risco para prematuridade.

(GIBBS *et al.*, 1992).

Uma revisão do nascimento prematuro e infecção subclínica.

As evidências suportam a hipótese que o nascimento prematuro resulta em parte por infecção bacteriana do trato genital inferior. Nos próximos anos pesquisas provavelmente irão informar que deve ser priorizada a prevenção da infecção por ser uma causa de prematuridade.

(JIMÉNES *et al.*, 2001)

Prevenção de doenças sexualmente transmissíveis em mulheres: associação com variáveis sócio-econômicas e demográficas.

Foi estudada a adoção de comportamentos das mulheres para a proteção das doenças sexualmente transmissíveis (DST), tal como a associação destas as variáveis sócio-econômicas e demográficas. Estudo descritivo de 635 mulheres em Campinas, São Paulo. A grande proporção não se prevenia das DST, em particular, as de status baixo. Houve associação negativa entre parceiro fixo e uso de condom, e a principal razão para não usá-lo foi só ter um parceiro e confiar nele. Entre adolescentes ocorreu associação positiva entre escolaridade acima da oitava série e uso de condom, bem como negativa entre idade e o uso desse método. Entre adultas o uso exclusivo de

condom esteve, em geral, positivamente associado a melhor status sócio-econômico.

(LEONG *et al.*, 1993)

Nascimento prematuro: fatores social e do meio ambiente em Singapura.

A associação entre fatores sociais e ambientais foi estudada em 20.723 nascimentos únicos sucessivos entre 1986 e 1991. A proporção de pré-termos foi de 3,6%. Mães adolescentes estavam em um risco maior de parto prematuro quando comparadas com mulheres entre 20 e 29 anos. A incidência de partos prematuros diminui com o aumento da escolaridade. Mulheres com três nascimentos prévios tinham maior risco quando comparados a dois e a um nascimento prévio.

(LIPSHIZ J *et al.*, 1993).

Gestação de alto risco.

Não correlaciona o nascimento prematuro com a idade materna e pondera que em adolescentes a prematuridade pode estar associada a outros fatores, como o baixo nível socioeconômico, gravidez indesejada, conflitos familiares e a assistência pré-natal inadequada e não a faixa etária propriamente dita.

(MARTENS *et al.*, 2002)

Fatores que afetam a saúde reprodutiva de adolescentes.

Os objetivos foram avaliar as taxas de doenças sexualmente transmissíveis e fatores associados entre adolescentes. A taxa de adolescentes foi de 63,2/1000, destas 39% informaram relações sexuais. A confiança da utilização do anticoncepcional hormonal oral estava associada a baixas taxas do uso do preservativo.

(MARTINS *et al.*, 2006).

Fatores associados ao uso de preservativo masculino e ao conhecimento sobre DST/AIDS em adolescentes de escolas públicas do Município da cidade de São Paulo, Brasil.

Comparar o conhecimento sobre DST/AIDS e avaliar os fatores associados ao conhecimento adequado do preservativo masculino, em adolescentes de escolas públicas e privadas do Município de São Paulo. O uso consistente do preservativo foi observado em 60% dos casos nas escolas privadas e 57,1% nas públicas ($p>0,05$). Os adolescentes de escola pública e privada apresentam conhecimento adequado sobre prevenção das DST, entretanto este conhecimento não determina adoção de atitudes efetivas de prevenção.

(MEIS *et al.*, 1995).

Estudo de predição da prematuridade: significado de infecções vaginais.

O propósito deste estudo foi avaliar a associação de vaginose bacteriana, vaginite por trichomonas e candidose com o nascimento prematuro antes das 35 semanas. As taxas de infecção com 24 e 28 semanas foram: vaginose 23,4% e 19,4%, trichomonas 3,3% e 2,7% e candidose 21,1% e 19,5%. A vaginose bacteriana com 28 semanas estava associada com um risco aumentado de parto prematuro espontâneo: OR 1,84 (IC 1,15 a 2,95) $p<0,01$.

(MEIS *et al.*, 1998).

Estudo de predição da prematuridade: fatores de risco para nascimento pré-termo.

Estudo para identificar fatores de risco em um grupo de pacientes com algum risco prévio de prematuridade. Das 2.929 mulheres estudadas 15,3% nasceram antes de 37 semanas. Os fatores de risco encontrados foram por ordem decrescente de *odds ratio*: anormalidade dos ductos de muller, proteinúria, história anterior de nascimentos prematuros, doença pulmonar, mulheres com idade maior que 30 anos (OR 2,42), cor negra e trabalhando durante a gravidez.

(MORGAN *et al.*, 2008)

O objetivo foi definir os fatores de risco potenciais e intervenções usadas para sugerir um risco aumentado de parto prematuro.

Foram remetidos 1.193 questionários, destes houve resposta de 59%. Os

resultados encontrados foram: o fator que mais relatado foi história de parto prematuro prévio (98%), e conização (95%); 21% não rastreiam para infecção geniturinária assintomática e 57% investigam estreptococo do grupo B; 31% recomendam repouso em gestações gemelares; a maioria (98%) usa tocolítico, principalmente sulfato de magnésio (94%) para mulheres com trabalho de parto prematuro com membranas intactas. Quase 100% usam corticosteróide e 4% repete se o nascimento não ocorreu em uma semana; 24% não tinham UTI neonatal. Observou-se em alguns casos muito, e em outros, pouco rastreamento para várias infecções e também o uso de repouso excessivo nos trabalhos de parto prematuro.

(SCLOWITZ e SANTOS, 2006).

Fatores de risco para baixo peso, crescimento intra-uterino restrito e prematuridade.

Com o objetivo de encontrar evidencias para fatores de risco, foi realizada uma revisão sistemática no período de 1965 a 2004. Dos vinte e quatro estudos analisados foram excluídos dezoito. O fator de risco mais importante associado com repetição de baixo peso era a idade materna maior que 30 anos, tabagismo, pequeno tempo entre as gestações e raça negra. Associados com crescimento intra-uterino restrito: idade materna menor que 20 e maior que 35 anos, baixa escolaridade, hipertensão arterial sistêmica, drogas ilícitas, ocupação paterna inadequada. Com parto prematuro e rupreme: corioamnionite, doença hipertensiva específica da gravidez, trabalho de parto prematuro e intervalo gestacional menor que 12 meses.

2.2 Referencias que tem objetivo de descrever e discutir a infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis*. Suas implicações microbiológicas, epidemiológicas e clínicas.

(DUARTE, 2004a; DUARTE, 2004b; ZAMITH *et al.*, 2005).

A *Chlamydia trachomatis* foi inicialmente identificada em 1907 por Halberstaeder e Provazek, mediante observação de inclusões citoplasmáticas em material proveniente da conjuntiva de orangotangos inoculados com tracoma humano.

Em 1911, essas inclusões citoplasmáticas foram relacionadas a uretrites não gonocócicas e na década de 30 ao linfogranuloma venéreo.

As clamídias foram inicialmente consideradas como grandes vírus ou *Rickettsia*, em razão do seu pequeno tamanho e ao parasitismo intracelular obrigatório. No entanto a identificação à microscopia óptica comum é possível, por apresentar corpúsculos de *Gamma-Miyagawa*. A natureza bacteriana desses microorganismos se confirma pela presença de membrana celular externa semelhante à de outras bactérias Gram-negativas, e por apresentar DNA, RNA e ribossomos procarióticos típicos em seu ciclo de desenvolvimento.

O gênero *Chlamydia* possui quatro espécies: *Chlamydia trachomatis* e a *Chlamydia pneumoniae* que são patógenos exclusivamente humanos; a *Chlamydia psittaci* que é agente de contaminação das aves e de alguns mamíferos inferiores; e a *Chlamydia pecorum*, responsável por infecção no gado, em ovinos e em suínos.

A *Chlamydia trachomatis* se apresenta em 15 sorotipos diferentes, os quais são responsáveis por doenças específicas: L1, L2 e L3, o linfogranuloma venéreo; A, B, Ba e C o Tracoma; D, E, F, G, H, I, J e K, uretrites, cervicites e salpingites, além de conjuntivite de inclusão e pneumonia em recém-nascidos.

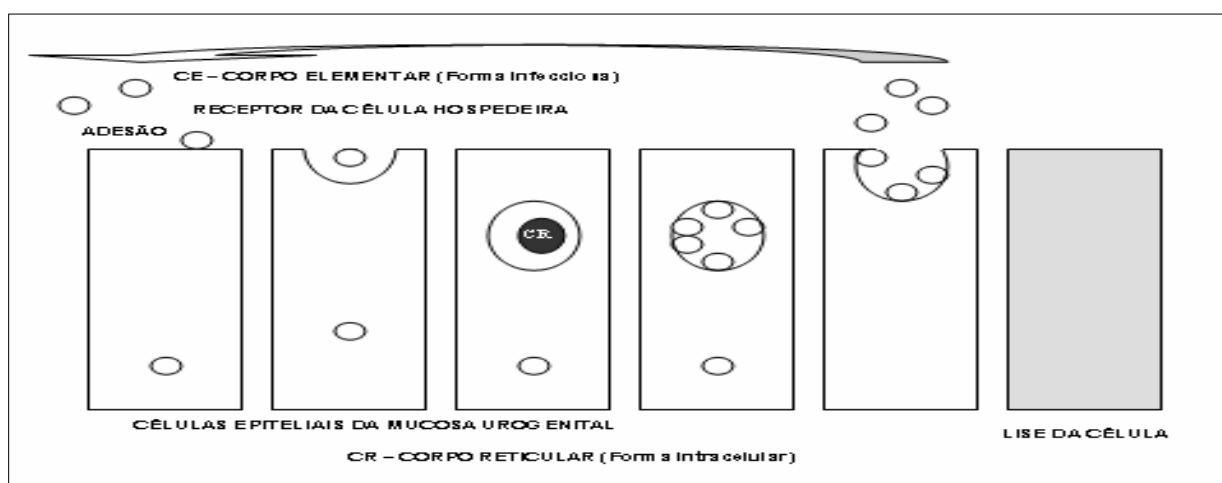
O crescimento intracelular obrigatório ocorre em decorrência da falta de vias metabólicas para a produção de ATP, sendo necessária a utilização do sistema enzimático mitocondrial da célula do hospedeiro. O período de incubação é de aproximadamente 7 a 14 dias, o ciclo vital ocorre dentro de 48 a 72 horas e alternam-se duas formas: corpúsculos elementares ou reticulares. Os elementares apresentam capacidade de infectar as células hospedeiras suscetíveis, por serem metabolicamente inativos e manterem-se viáveis em ambiente extracelular. Os corpúsculos reticulares, metabolicamente ativos, apenas sobrevivem em ambiente intracelular e multiplica-se por fissão binária. Nessa etapa ocorre o depósito de uma matriz de glicogênio, responsável pela coloração marrom quando se aplica lugol, produzindo as inclusões identificadas na microscopia.

O ciclo de desenvolvimento inicia com a necessidade de aderência do corpúsculo elementar a sítios específicos de células sensíveis do hospedeiro: epiteliais

colunares não ciliadas ou cuboidais, como as encontradas na conjuntiva, uretra, endocérvice, endométrio e endosalpínx. Após a aderência, ocorre a indução da entrada para o citoplasma por fagocitose, o corpúsculo elementar perde sua capa e, por um mecanismo não esclarecido, a partícula infectante permanece no interior de um vacúolo citoplasmático protegido dos mecanismos de defesa celular.

Na fase seguinte estes corpúsculos elementares aumentam de tamanho ($0,3\mu$ para $0,5\mu$), se reorganizam, tornam-se metabolicamente ativos e se transformam em corpúsculos reticulares. Este processo leva de 7 a 10 horas, ocorrendo simultaneamente à movimentação do fagossomo em direção ao núcleo celular. Após 2 a 3 horas o corpúsculo reticular passa a multiplicar-se formando novos corpúsculos reticulares, e esta divisão ocorre num período de 8 a 24 horas. Estas partículas não apresentam infectividade, pois não sobrevivem no ambiente extracelular. Nessa etapa, ocorre o depósito de uma matriz de glicogênio, responsável pela coloração marrom quando se aplica lugol. Estes corpúsculos reticulares condensam-se, transformando-se em corpúsculos elementares, com capacidade infectante. O vacúolo intracitoplasmático fica então repleto de corpúsculos elementares, que são liberados após ruptura da célula infectada. (Figura – 3).

FIGURA 3 – CICLO VITAL BIFÁSICO DA *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*



É necessária coleta adequada para obtenção de uma amostra com rica celularidade em raspados endocervicais ou uretrais, a urina e as secreções

mucopurulentas apresentam pobre celularidade. Observam-se melhores resultados com escovas citológicas quando comparado a zaragatoas (swabs).

Na cultura para o diagnóstico da *Chlamydia trachomatis* o material obtido deve ser colocado em meio de cultivo e refrigerado a 4°. O meio de transporte utiliza sistema de tampão fosfato, com adição de soro fetal bovino e antimicrobiano para inibir o crescimento de bactérias e fungos (gentamicina, vancomicina e nistatina). O material deve ser semeado dentro de 24 horas, ou congelado a menos 70°. A cultura ocorre em três dias de incubação e após este período as monocamadas de células devem ser coradas por iodo ou pelo *Giemsa*, que é facilmente disponível, sendo positivas quando se encontra corpúsculos de inclusão citoplasmáticos. (Figura – 1 e Figura – 2).

Na sorologia a presença da imunoglobulina IgG não indica necessariamente um processo infeccioso em atividade, devendo os títulos de soro aumentarem de duas a quatro vezes na fase inicial, bem como a presença da imunoglobulina IgM indica infecção atual.

No diagnóstico da *Chlamydia trachomatis* as técnicas de detecção de antígenos são facilmente disponíveis, rápidas e de baixo custo. Dois grupos de testes são encontrados: a imunofluorescência direta e os métodos imunoenzimáticos.

A imunofluorescência direta utiliza anticorpos monoclonais contra os corpúsculos elementares, conjugados a substâncias fluorescentes como a fluoresceína. Esta técnica depende de algum grau de subjetividade do observador, que pode supervalorizar um artefato ou desconsiderar infecção com poucas partículas; possui a vantagem de permitir controle de qualidade da amostra, realizado por observação da sua celularidade.

Dos métodos imunoenzimáticos a técnica mais utilizada é a de ELISA (*enzyme linked immunoassay*), em função da natureza objetiva de sua leitura, pesquisa antígenos de *Chlamydia trachomatis* em grande número de amostras,

As técnicas de biologia molecular possibilitam a detecção de seqüências específicas de nucleotídeos de clamídias. Há basicamente duas formas de fazer a detecção de seqüências do ácido desoxirribonucléico (DNA). No primeiro detecta-se o

DNA e a seguir amplia-se a resposta, tecnologia esta utilizada pela captura híbrida. No segundo, inicialmente amplifica-se o DNA e, a seguir, detecta-o como se faz na reação em cadeia da polimerase ou reação da ligase em cadeia. Com estas técnicas possibilita-se multiplicar uma sequência específica de DNA, 105 vezes ou mais, o que torna este teste útil nas populações de baixa prevalência, outra vantagem é que o meio de transporte é simples e não requer refrigeração.

A sensibilidade corrigida em dois estudos independentes da reação em cadeia da polimerase para amostras endocervicais foi de 89% a 97% e a especificidade foi de 99,7% a 100%. Quando aplicado a amostras de urina, a reação em cadeia da polimerase mostrou sensibilidade de 91,7% a 95% e especificidade de 99,5% a 99,8%.

A sensibilidade e a especificidade dos procedimentos de biologia molecular para diagnóstico da infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* são um pouco melhores no conteúdo endocervical, porém a amostra da primeira urina tem a vantagem de ser simples e não invasiva.

Existem numerosos antibióticos para tratamento recomendados para a infecção geniturinária da *Chlamydia trachomatis*, dentre eles: azitromicina 01g via oral em dose única ou doxiciclina 100mg via oral duas vezes ao dia durante sete dias. Como esquema alternativo a eritromicina base 500mg via oral quatro vezes ao dia durante sete dias, eritromicina etilsuccinato 800mg via oral quatro vezes ao dia durante sete dias, ofloxacina 300mg duas vezes ao dia durante sete dias ou levofloxacina 500mg via oral uma vez ao dia durante sete dias. Além das drogas referidas mostram-se efetivas a clindamicina, o tianfenicol e a associação sulfametoxazol-trimetoprim, na gravidez as contra-indicações a alguns antibióticos devem ser respeitadas.

(GENCAY *et al.*, 1997).

Chlamydia trachomatis detectada em placenta humana.

Objetivo de avaliar a relação entre *Chlamydia trachomatis* e natimorto. Foi realizado um bloco de parafina com tecido placentário de natimorto de 36 semanas, mãe com 21 anos e portadora de altos títulos de anticorpos IgG anti-*Chlamydia trachomatis* nos 3 anos anteriores. A *Chlamydia trachomatis* foi detectada por

hibridização in situ e foi o primeiro relato de caso em que a sua presença foi demonstrada em placenta humana.

(NAUD *et al.*, 2001).

Infecção por *Chlamydia trachomatis*.

Histórico da infecção pela *Chlamydia trachomatis*. Classificação em sorotipos específicos de cada doença, microbiologia, clínica, diagnóstico e tratamento.

Clinicamente a infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* pode apresentar-se com manifestações clínicas mais graves, passando por uretrite, endocervicite, endometrite, salpingite, pelviperitonite, peritonite e inclusive peri-hepatite (síndrome de *Fitz-Hugh Curtis*). Secundariamente a médio e longo prazo, dor pélvica crônica, esterilidade e gestações ectópicas. Nas trompas além de causar obstrução tubária geram diminuição dos movimentos ciliares, aglutinação das dobras da mucosa com estreitamento da luz tubária, formação de divertículos e destruição das fímbrias. Outra forma de manifestação é a síndrome uretral, com disúria e polaciúria em mulheres com piúria e uroculturas estéreis ou com menos de 105 microorganismos/ml. O fluxo vaginal ocorre por aumento do conteúdo vaginal em decorrência da hipersecreção do epitélio endocervical acometido por reação inflamatória. Pequenos sangramentos genitais podem ser observados esporadicamente e é resultado de cervicite erosiva em ectopia da endocérvice, o que pode acompanhar o quadro infeccioso. Ao exame especular nota-se conteúdo endocervical mucopurulento, não há vaginite nem ectocervicite, pois não ocorre agressão de células escamosas, e esta é uma das causas da infecção por *Chlamydia trachomatis* ser mais incidente em mulheres com ectopia cervical, como ocorre em adolescentes e usuárias de contraceptivos orais.

Na colposcopia encontra-se: edema, hiperemia, aumento da vascularização superficial, hipertrofia do epitélio papilar, metaplasia imatura, e zona de transformação friável. Com a coloração de Papanicolaou encontram-se alterações inespecíficas associadas como a presença de linfócitos, plasmócitos, polimorfonucleares, histiócitos e atipias epiteliais, em células endocervicais e metaplásicas.

(MARQUES e MENEZES, 2005).

Infecção por *Chlamydia trachomatis* e esterilidade.

A infecção geralmente é assintomática, principalmente na mulher, e não leva a busca de atendimento. Não é consenso a realização de pesquisa desta afecção rotineiramente, nem na população geral nem em grupos mais expostos. Adolescentes e adultos jovens, independente da classe socioeconômica e grupo racial, têm mostrado prevalência mais elevada. A *American Social Health Association* (ASHA) advoga o uso rotineiro para todas as mulheres sexualmente ativas entre 15 e 25 anos de idade e em gestantes. As complicações podem ser freqüentes, como doença inflamatória pélvica, obstrução tubária, aderências, dor pélvica crônica, esterilidade e gravidez ectópica. As complicações ocorridas em gestantes seriam evitadas se a infecção fosse detectada e tratada ainda nas primeiras consultas do pré-natal.

(PAAVONEN e EGGERT-KRUSE, 1999).

Chlamydia trachomatis: impacto na reprodução humana.

As infecções bacterianas causadas pela *Chlamydia trachomatis* são as mais prevalentes que se conhece no mundo. A CT é causa comum de uretrites e cervicites, suas seqüelas incluem doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, fatores tubários de esterilidade e artrites. A doença inflamatória pélvica causada pela CT é a causa evitável mais importante de infertilidade resultados gestacionais adversos. Das mulheres com infecção geniturinária por CT 20% desenvolverá doença inflamatória pélvica, 4% dor pélvica crônica, 3% infertilidade e 2% resultados gestacionais adversos. A imunopatogênese da infecção pela CT é um dos pontos focais principais das pesquisas atuais. As estratégias atuais de controle das infecções dependendo de rastrear as pacientes sintomáticas, não teve êxito. O desenvolvimento da biologia molecular para o diagnóstico das infecções por CT foi um importante avanço para os programas de rastreamento populacional.

2.2.1 Estudos de prevalência da infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis*:

(CARVALHO *et al.*, 2004).

Revisão da literatura, para observar as prevalências dos principais agentes, causadores das cervicites.

Para a *Chlamydia trachomatis* foram encontrados prevalências entre 2,6% a 13,9% com média de 5,6%, a maior taxa de 13,9% foi encontrada entre jovens americanos entre 18 e 26 anos. A *Chlamydia trachomatis* é muito freqüente e merecem avaliação detalhada, principalmente no sentido de se observar taxas reais de sua prevalência em nosso meio.

(CODES *et al.*, 2002).

Deteção de doenças sexualmente transmissíveis em clínica de planejamento familiar da rede pública no Brasil.

A gonorréia e a *Chlamydia trachomatis* foram testadas, em mulheres entre 18 e 30 anos, com o exame de reação em cadeia da ligase na urina. A infecção por *Chlamydia trachomatis* foi encontrada em 11,4%, a sífilis em 2% a gonorréia em 0,5% e a infecção por HIV em 3% dos casos.

(DATTA *et al.*, 2007).

Gonorréia e *Chlamydia trachomatis* nos EUA entre pessoas de 14 a 39 anos de idade de 1999 a 2002.

O objetivo foi medir a prevalência da *Chlamydia trachomatis* e da gonorréia nos EUA. Foi obtida amostra urinária de 6632 participantes. A prevalência da gonorréia foi 0,24%, entre estas 46% tinham também *Chlamydia trachomatis* positiva. Prevalência da *Chlamydia trachomatis* foi 2,2%, semelhantes entre homens (2%) e mulheres (2,5%). Entre mulheres a maior prevalência foi entre 14 e 19 anos. A especificidade do ensaio imunoenzimático urinário para *Chlamydia trachomatis* e gonorréia é limitada e pode ter alterado as estimativas. Estes achados suportam recomendação para rastreamento de mulheres sexualmente ativas menores de 25 anos.

(SHANKAR *et al.*, 2006).

Prevalência da *Chlamydia trachomatis* e da vaginose bacteriana em mulheres com gestação na adolescência.

Em um total de 674 mulheres com pré-natal na unidade de gravidez na adolescência foi realizado rastreamento da *Chlamydia trachomatis* em conteúdo endocervical. Destas 516 concordaram em participar no estudo. A prevalência global da *Chlamydia trachomatis* foi de 1.96% e a prevalência da vaginose bacteriana de 3.5%. A prevalência de infecções genitais comuns foi baixa em uma população de mulheres oriundas de ambulatório de adolescentes.

2.2.2 Os fatores de risco para o rastreamento da infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis*.

(KADZHAIA e MERABISHVILI, 2005).

Prevalência e fatores de risco para a infecção por *Chlamydia trachomatis* em gestantes.

Estudar a prevalência e os fatores de risco em 351 gestantes assintomáticas do primeiro e segundo trimestres da gravidez e com idade entre 15 e 30 anos. Amostra de soro foi testada com anticorpos específicos para *Chlamydia trachomatis*, por ELISA imunoensaio. A prevalência foi de 33%. (38,7% em menores de 20 anos; 36,8% entre 21-25 anos; 24,5% entre 25-30 anos). A prevalência nas gestantes sintomáticas chegou a 72,6%. Sugere o rastreamento pelo menos uma vez em todas as gestantes no acompanhamento pré-natal.

(PAUKKU *et al.*, 2003).

Critérios para selecionar rastreamento para *Chlamydia trachomatis*.

O objetivo foi determinar os critérios de risco para selecionar um grupo populacional para rastreamento da infecção por *Chlamydia trachomatis*. Foram avaliadas 1.198 mulheres. A prevalência encontrada foi de 3,5%, destes 28% eram

mulheres com menos de 25 anos e 83% menores que 30 anos de idade. Em base de diversos estudos, parece que a melhor estratégia para a prevenção da infecção seria o rastreamento de todas as mulheres abaixo dos 25 anos.

(PHILLIPS *et al.*, 1989).

Infecção cervical pela *Chlamydia trachomatis* em mulheres oriundas de consultas ginecológicas de rotina: critérios para seleção.

Foram obtidos dados clínicos de 1.141 mulheres entre 18 e 50 anos e usados técnicas estatísticas multivariadas. Mulheres da assistência pública tiveram cultura positiva em 4,5% (24/530) e em assistência privada 2,8% (17/611). A maioria das positivas eram assintomáticas. Para mulheres sexualmente ativas de 18 a 35 anos os fatores de risco estavam fundamentados em três níveis: escolaridade, um parceiro sexual que teve outros parceiros nos últimos três meses, e fácil sangramento ao toque do swab endocervical. Nesta série positivas o percentual de mulheres com estes fatores foi 5,8% versus 0,9% sem estes fatores. Estes fatores podem ser utilizados para selecionar as pacientes que necessitam rastreamento.

2.2.3 Referências que discutem os métodos diagnósticos da infecção geniturinária causada pela *Chlamydia trachomatis*:

(ANDREWS *et al.*, 1997).

Deteção da infecção geniturinária da *Chlamydia trachomatis* em gestantes por reação em cadeia da ligase.

Comparar a sensibilidade e a especificidade da reação em cadeia da ligase em amostras de urina e comparar com cultura celular. A prevalência da *Chlamydia trachomatis* foi 6,1% (28/462) através da cultura endocervical (sensibilidade de 30,1% e especificidade de 100%); 18,2% (84/462) através da reação em cadeia da ligase do conteúdo endocervical (sensibilidade 90,3% e especificidade 100%) e 16,9% (78/462) com reação em cadeia da ligase em urina (sensibilidade de 83,9% e especificidade de 99,5%). A reação em cadeia da ligase em amostra urinária é um meio mais simples

não invasiva e efetivo para diagnóstico da infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis*.

A sensibilidade e a especificidade dos procedimentos de biologia molecular para diagnóstico da infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* são um pouco melhores no conteúdo endocervical, porém a amostra da primeira urina tem a vantagem de ser simples e não invasiva.

(FARINA *et al.*, 2002).

Diagnóstico laboratorial da infecção por *Chlamydia trachomatis* e desvantagens das técnicas.

O objetivo foi revisar e comentar as vantagens e as desvantagens das técnicas de detecção da *Chlamydia trachomatis* com ênfase as técnicas de amplificação, que permitem utilizar urina, simplificando a coleta. Este teste tem maior custo que os demais testes, mas são mais exeqüíveis e menos dispendiosos que a cultura. A cultura celular utilizada como padrão ouro, tem sensibilidade de 70% a 80% e especificidade de 100%. De acordo com o *Centers for Disease Control* (CDC), um diagnóstico é considerado definitivo quando positivo em cultura ou pelo menos dois testes não culturais distintos.

(GAYDOS *et al.*, 1998).

Uso da reação em cadeia da ligase em amostra de urina versus cultura endocervical para diagnóstico da *Chlamydia trachomatis* em uma população militar assintomática de gestantes e não gestantes atendidas para exame de *Papanicolaou* de rotina.

A reação em cadeia da ligase foi usada para o diagnóstico da *Chlamydia trachomatis* em amostra da primeira urina em 465 mulheres militares assintomáticas. A prevalência da *Chlamydia trachomatis* na urina foi 7,3% comparadas a 5% através da cultura. A sensibilidade e a especificidade da reação em cadeia da ligase foi 88,6% e 99,7%. A cultura obteve sensibilidade de 71,4% e especificidade de 99,9%. O uso da reação em cadeia da ligase em urina de mulheres assintomáticas, grávidas ou não, é um método sensível e fácil diagnóstico para *Chlamydia trachomatis*.

(LEE *et al.*, 1995).

Diagnóstico da infecção pela *Chlamydia trachomatis* na urina de mulheres por reação em cadeia da ligase.

O diagnóstico da infecção da *Chlamydia trachomatis* em mulheres por cultura de swabs endocervicais são procedimentos caros e invasivos. O exame da reação em cadeia da ligase, na primeira amostra da urina em 1.937 mulheres apresentou sensibilidade de 93,8% e especificidade de 99,9%. Culturas endocervicais: sensibilidade de 65% e especificidade 100%. Quando comparados, a reação em cadeia da ligase mostrou uma taxa de diagnóstico 30% maior que a cultura endocervical.

(SCHACHTER *et al.*, 1994).

Reação em cadeia da ligase para diagnóstico da *Chlamydia trachomatis* no colo uterino.

Avaliação do diagnóstico da infecção endocervical pela *Chlamydia trachomatis* por reação em cadeia da ligase. Os resultados foram comparados com cultura celular. Um total de 234 de 1.132 amostras (10,9%) foi confirmado positivo com uma sensibilidade de 94% e especificidade maior que 99,9%, quando comparado com as culturas endocervicais que apresentaram sensibilidade de 65% e especificidade maior que 99,9%.

2.2.4 Dados de pesquisas que discutem as estratégias do tratamento para a infecção geniturinária causada pela *Chlamydia trachomatis*.

(ASBILL *et al.*, 2000).

Deteção de colonização da *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* na endocérvice uterina de gestantes.

O objetivo foi determinar se o exame de citologia corada pelo Gram do muco cervical pode diagnosticar *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* e comparar com o teste da reação em cadeia da polimerase. Amostra cervical celular normal foi

definida com menos de 10 leucócitos polimofonucleares por campo. Em 519 gestantes a prevalência através da reação em cadeia da polimerase foi 1,4% para *Neisseria gonorrhoeae* e 6,8% para *Chlamydia trachomatis*. A citologia do muco predisse ausência de infecção em 17% das pacientes, valor preditivo de 99% para gonococo e 97% para *Chlamydia trachomatis*, idade menor que 20 anos e sem parceiro sexual. Sem estes fatores de risco (n= 74) o valor preditivo negativo foi 100%. A análise com PCR detectou 8 pacientes a mais *Chlamydia trachomatis* e 105 a mais com *Neisseria gonorrhoeae*. O teste da citologia em lamínas coradas pelo Gram pode prever ausência de *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* em gestantes. Análise da PCR indicou que o *Neisseria gonorrhoeae* e a *Chlamydia trachomatis* são significativamente mais prevalentes na raça negra com menos de 20 anos e sem parceiro sexual.

(BROCKLEHURST e ROONEY, 2008).

Intervenções para tratamento da infecção da *Chlamydia trachomatis* na gravidez.

Determinar os efeitos dos antibióticos para o tratamento da infecção genital com a *Chlamydia trachomatis* durante a gravidez com respeito à morbidade materna e neonatal. Critérios de seleção: testes randomizados de antibiótico e placebo ou nenhum tratamento, e a análise de antibióticos alternativos para tratar infecção geniturinária para *Chlamydia trachomatis*. Onze estudos foram incluídos. Amoxicilina parece ser tão efetiva quanto à eritromicina OR de 0,54 (0,28 – 1,02). Amoxicilina foi mais bem tolerada que a eritromicina OR de 0,16 (0,09 – 0,30), a clindamicina e azitromicina também mostraram efetividade. Nesta avaliação concluiu-se que a amoxicilina parece ser uma alternativa aceitável para o tratamento da *Chlamydia trachomatis* quando comparada com a eritromicina. Clindamicina e a azitromicina podem ser consideradas se a eritromicina e a amoxicilina forem contra indicadas ou não toleradas.

(CRAM *et al.*, 2002)

Infecção geniturinária e sua associação com parto prematuro.

Diagnóstico por cultura ou por sonda de DNA apresenta 90% de sensibilidade e 97% de especificidade. As evidências entre a infecção endocervical por *Chlamydia trachomatis* e o parto prematuro é conflitante, está pouco claro e não estabelecido. Tratamento de escolha preconizado na gravidez é a eritromicina 500mg 04 vezes ao dia por 07 dias, 01 grama de azitromicina em dose única ou amoxicilina 500mg 03x por 07 dias. O teste para cura está recomendado 03 semanas após o final da terapia, e deve-se repetir o teste no terceiro trimestre. Os parceiros sexuais devem ser avaliados. O CDC, ACOG e AAFP recomendam rastreamento para *Chlamydia trachomatis* nas gestantes de risco, na primeira consulta e durante o terceiro trimestre. Esta recomendação pretende diminuir as complicações maternas e neonatais.

(MILLER, 2006).

Diagnóstico e tratamento da infecção pela *Chlamydia trachomatis*.

A maioria das mulheres com infecção pela *Chlamydia trachomatis* tem muito pouco ou nenhum sintoma, mas podem se traduzir em doença inflamatória pélvica e causar oftalmia neonatal e pneumonia. As opções de tratamento incluem uma dose única de 01 grama via oral de azitromicina, ou doxiciclina 100mg duas vezes ao dia durante 7 dias. Na gravidez recomenda-se o estearato de eritromicina ou a amoxicilina. O CDC recomenda que o rastreamento deva ser realizado em todas as mulheres com menos de 25 anos.

(RAHANGDALE *et al.*, 2006).

Um estudo observacional de coorte para analisar o tratamento da *Chlamydia trachomatis* na gravidez.

Avaliar o uso da azitromicina comparada com eritromicina e amoxicilina no tratamento da infecção por *Chlamydia trachomatis* durante a gravidez Estudo de coorte retrospectivo de 277 mulheres com infecção por *Chlamydia trachomatis*. Os resultados encontrados foram os seguintes: 69% usaram azitromicina, 9% amoxicilina e 19% eritromicina. O teste para a cura foi 97% para azitromicina, 95% para amoxicilina e 64% para eritromicina. A eficácia da azitromicina foi significativamente

maior que da eritromicina $p < 0,0001$. Concluiu-se que os resultados clínicos deste estudo suportam eficácia e segurança da azitromicina para tratamento da *Chlamydia trachomatis* na gravidez

(SHEFFIELD *et al.*, 2005).

Resolução espontânea da infecção pela *Chlamydia trachomatis* em gestantes assintomáticas.

Foi estudada a taxa de resolução espontânea e os fatores associados em um estudo de coorte. Um total de 9% (140/1.547) foi positivo por reação em cadeia da ligase, destas 44% (61/140) tiveram resolução espontânea para a infecção. Os fatores associados foram a idade avançada e o tempo para a resposta imune do hospedeiro.

(WORKOWSKI e BERMAN, 2006).

Centers for Disease Control and Prevention. Diretrizes de tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, 2006.

Estas diretrizes para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis desenvolvido para o CDC por um grupo de especialistas em Atlanta, Geórgia, no período de 19 a 21 de Abril de 2005. Inclui recomendações, entre outras, de dados adicionais para a eficácia clínica da azitromicina no tratamento da *Chlamydia trachomatis* na gravidez.

(WORKOWSKI *et al.*, 2002).

Diretrizes do *Centers for Disease Control and Prevention* para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis: uma oportunidade para unificar o tratamento clínico de saúde pública.

As doenças sexualmente transmissíveis se constituem em uma epidemia, com 15 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América. A infecção cervical pode comprometer os resultados gestacionais. Vários estudos tem inconsistentemente relacionado a *Chlamydia trachomatis* com nascimento prematuro. A manifestação clínica no recém-nascido podem ser conjuntivites, pneumonia e infecção genital. O

rastreamento pré-natal e tratamento com eritromicina previnem as doenças neonatais. Gestantes com menos de 25 anos ou com múltiplos parceiros sexuais devem ser rastreados para *Chlamydia trachomatis*.

2.3 Muitos dados de pesquisas encontradas na literatura demonstram não existir associação entre a infecção geniturinária causada pela *Chlamydia trachomatis* e o parto prematuro, dentre elas seguem as referidas e discutidas nesta pesquisa:

(ANDREWS *et al.*, 2006).

Infecção por *Chlamydia trachomatis* no segundo trimestre da gravidez: associação com parto prematuro em mulheres com *vaginose bacteriana* e *trichomonas vaginalis*.

Verificar a associação da infecção por *Chlamydia trachomatis* no segundo trimestre da gravidez com parto prematuro. Foi realizado exame de reação em cadeia da ligase em duas amostras de urina entre 16/23 e 24/29 semanas de gravidez n= 2.470. A prevalência geral encontrada de 10% nas duas coletas. Dois grupos foram randomizados para tratamento ou não com metronidazol. Na primeira amostra: PP < 37 semanas de 14% versus 13% p= 0.58; PP < 35 semanas de 6.4% versus 5.5% p= 0.55. Na segunda coleta: PP < 37 semanas de 13% versus 11% p= 0.33; PP < 35 semanas de 4,4% versus 3.7% p= 0.62. A infecção geniturinária por *Chlamydia trachomatis* no segundo trimestre não estava significativamente associada com parto prematuro e o seu tratamento não diminuiu a frequência do parto prematuro.

(BOGAVAC *et al.*, 2002).

Chlamydia trachomatis – uma possível causa de parto prematuro.

Investigar a incidência da infecção pela *Chlamydia trachomatis* em pacientes com parto prematuro e correlacionar com as de gestantes de termo.

Foi realizado exame de imunofluorescência direta em 116 parturientes, destas 53 partos prematuros e 63 gestações de termo. Em 53 amostras endocervicais, a presença da *Chlamydia trachomatis* foi encontrada em 11,3% nos partos prematuros (6/53) e 4,76% (3/63) em gestações de termo. OR de 2,38 (IC 0,40 e 12,70) p= 0,226. Não

houve associação estatisticamente significativa entre a infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* e o parto prematuro.

(CORRALES *et al.*, 2003).

Infecção por *Chlamydia trachomatis* em gestantes com complicações obstétricas

O objetivo foi determinar a frequência da infecção cervical por *Chlamydia trachomatis* em gestantes com complicações obstétricas: rupreme, ameaça de parto prematuro e trabalho de parto prematuro assim como com suas características clínico e epidemiológicas. O exame utilizado foi imunofluorescência direta de secreção endocervical em 60 amostras de gestantes. Foram positivas para *Chlamydia trachomatis* 13,33% (8/60). Destas, ameaça de parto prematuro foram 75%; ameaça de parto prematuro e rupreme foram 25%. Não se encontrou associação da *Chlamydia trachomatis* com as características clínico-epidemiológicas das pacientes. A infecção por *Chlamydia trachomatis* foi mais frequente em mulheres com baixas condições socioeconômicas, baixa escolaridade, e que iniciaram vida sexual com pouca idade.

(GONCALVES *et al.*, 2002).

Infecção intra-uterina e prematuridade.

Artigo de revisão da literatura com o objetivo de verificar se a infecção intra-uterina está relacionada com parto prematuro. Concluiu-se que os microorganismos mais encontrados em infecções intra-uterinas são *ureaplasma urealyticum*, *fusobacterium* e *micoplasma hominis*. O papel da *Chlamydia trachomatis* no parto prematuro ainda necessita ser determinada. Antibiótico tem benefícios em rupreme o que não foi demonstrado em trabalho de parto prematuro com membranas íntegras.

(KAROWICZ-BILINISKA *et al.*, 2007).

Infecção pela *Chlamydia trachomatis* e análise bacteriana em mulheres grávidas no segundo e terceiro trimestre da gravidez.

Pesquisa realizada entre 2005 e 2007, em mulheres hospitalizadas com diagnóstico de risco para parto prematuro. O objetivo foi de estimar a frequência da

infecção da *Chlamydia trachomatis* em gestantes internadas com risco de parto prematuro para, a presença de sintomas inflamatórios em secreção vaginal e a presença anormal de bactérias. Dois grupos: grupo 1 com 200 gestantes no II trimestre, Grupo 2 com outras 200 grávidas no III trimestre. Realizado teste da imunocromatografia do material da junção escamocolunar (baixa especificidade) para *Chlamydia trachomatis*. Em caso do teste positivo, realizado reação em cadeia da polimerase para confirmar o diagnóstico. Nenhum resultado positivo para *Chlamydia trachomatis* foi encontrado em ambos os grupos, portanto nos grupos analisados a infecção pela *Chlamydia trachomatis* foi excluída.

(KOVACS *et al.*, 1998).

A frequência e o papel da *Chlamydia trachomatis* no parto prematuro.

O objetivo foi analisar a frequência e o papel da *Chlamydia trachomatis* no parto prematuro. Foi realizado exame de biologia molecular em 6.161 pacientes. A taxa de infecção foi de 5,74%. Não houve associação significativa da presença da *Chlamydia trachomatis* com baixo peso ao nascer, rupreme e parto prematuro.

(SKJELDESTAD e DALEN, 1986).

A prevalência da *Chlamydia trachomatis* no colo uterino de puérperas e suas conseqüências nos resultados da gestação.

Durante cinco meses 599 puérperas foram examinadas do 4º ao 6º dia por culturas de amostras endocervicais. A prevalência encontrada foi de 5,8% (35/599). Em mulheres com menos de 20 anos foi 25,8%, entre 20 e 24 anos 8,9% e mais que 24 anos 2,3%. As sem parceiro 17,2%, com parceiro fixo 9,2% e as casadas 3,2%. Não houve nenhuma relação entre a presença da *Chlamydia trachomatis* com parto prematuro, peso do recém-nascido, natimorto ou neomorto. Recomenda-se, após análise de custo benefício, rastreamento para todas as mulheres grávidas com idade inferior a 25 anos.

(MEDINA *et al.*, 2008).

Identificação molecular da infecção da *Chlamydia trachomatis* endocervical entre gestações de risco para nascimento prematuro no Equador.

Identificar a infecção endocervical da *Chlamydia trachomatis* em gestantes de risco para trabalho de parto prematuro e rupreme por amplificação do DNA. Amostras endocervicais n= 158 gestantes; Guayaquil (63,3%) e Quito (36,7%). Destas 60,8% foram trabalho de parto prematuro e 39,2% foram rupremes. A *Chlamydia trachomatis* estava presente em 8,2% dos casos, destes 10,4% de trabalho de parto prematuro e 4,8% de rupremes. A diferença não foi significativa quando considerado as cidades ou os diagnósticos encontrados. Embora o papel causador das complicações obstétricas pela infecção da *Chlamydia trachomatis* não pode ser completamente descartada, sua presença pode justificar rastreamento pré-natal, para providenciar uma terapia adequada.

(RUIZ *et al.*, 2005).

Estudo de prevalência da infecção por *Chlamydia trachomatis* detectada por reação em cadeia da polimerase em mulheres com parto prematuro.

Determinar a prevalência da infecção por *Chlamydia trachomatis* em mulheres com parto prematuro. Estudo transversal com reação em cadeia da polimerase em 50 amostras de urina de parto prematuro entre 25 e 36 semanas de gestação. Amostras positivas para *Chlamydia trachomatis* foram encontradas em 4% dos partos prematuros (IC de 95% 0,5 – 13,7) e 4,5% em Rupreme (IC de 95% 0,6 – 15,5). A conclusão é que a *Chlamydia trachomatis* deve ser investigada em pacientes com parto prematuro e rupreme pré-termo mesmo em ausência de antecedente de fluxo vaginal e principalmente naquelas sem causa aparente do parto prematuro

(SWEET *et al.*, 1987).

Infecção pela *Chlamydia trachomatis* e resultados gestacionais.

O objetivo foi determinar se a infecção pela *Chlamydia trachomatis* afeta os resultados gestacionais. Delineamento de caso controle pareado por idade, raça e condições sócio-econômicas em 270 mulheres com *Chlamydia trachomatis* e 270 sem

Chlamydia trachomatis, foi realizado biologia molecular em amostra endocervical. Nos 540 casos: Rupreme 10%, parto prematuro 11%, corioamnionite 4%, febre 4,3%, pequeno para a idade gestacional 14,5%, endometrite 6%, sepsis neonatal 1,8%. Os resultados demonstraram que nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre casos e controles para quaisquer destas variáveis. No subgrupo com infecção recente houve associação com o parto prematuro em 13/67 IgM positivo versus 8/99 IgM negativo ($p= 0.03$). Rupreme em 13/67 IgM positivo versus 8/99 IgM negativo ($p= 0.03$).

(ZEPETA *et al.*, 2001).

Infecção por *Chlamydia trachomatis* gestantes com rupreme ou ameaça de parto prematuro.

O objetivo foi determinar antígenos e anticorpos de *Chlamydia trachomatis* em mulheres com ameaça de parto prematuro, rupreme e comparadas a mulheres com gravidez normal. Para cada grupo foram coletadas 50 amostras endocervicais de gestantes para determinação de antígenos de *Chlamydia trachomatis* por imunofluorescência direta e 5ml de sangue para determinar a presença de anticorpos contra *Chlamydia trachomatis* por imunofluorescência indireta. Em 6% (3/50) das rupremes encontraram antígeno da *Chlamydia trachomatis* e anticorpos IgG da *Chlamydia trachomatis*. Em 2% (1/50) com diagnóstico de ameaça de parto prematuro tiveram antígeno de *Chlamydia trachomatis* e anticorpos IgM da *Chlamydia trachomatis*. Em 6% (3/50) das gestações normais com antígeno da *Chlamydia trachomatis*, mas sem anticorpos IgM da *Chlamydia trachomatis*. Os anticorpos IgG da *Chlamydia trachomatis* foram encontrados em 10% (5/50) das rupremes, em 10% (5/50) dos casos com ameaça de parto prematuro e em 16% (8/50) das gestações normais. Embora não significantes, o achado de antígeno e anticorpo IgG da *Chlamydia trachomatis* nos três grupos estudados ressalta a importância da identificação da infecção, para aplicação do tratamento e redução das seqüelas da infecção.

2.4 A controvérsia e a falta de unanimidade se demonstra em resultados de pesquisas que concluíram associação da infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* e o parto prematuro:

(ALGER *et al.*, 1988).

Associação da *Chlamydia trachomatis*, *neisseria gonorrhoeae*, e *estreptococo do grupo B* com rupreme pré-termo e resultados da gravidez.

Investigar a prevalência relativa em rupreme pré-termo e grupo controle da mesma população. A *Chlamydia trachomatis* foi encontrada em 23/52 (44%) nas rupremes pré-termo e 13/84 (15%) no grupo controle $p < 0.001$. *Estreptococo do grupo B* com 16% nas rupremes e 4% nos controles $p < 0.05$, resultado significativo. A rupreme estava associada com *Chlamydia trachomatis* e *estreptococo do grupo B* e de forma independente com *neisseria gonorrhoeae*.

(ANDREWS *et al.*, 2000).

Estudo de predição da prematuridade: associação da infecção geniturinária por *Chlamydia trachomatis* no segundo trimestre com parto prematuro espontâneo subsequente.

Realizado um estudo de caso controle. As amostras urinárias foram analisadas por reação em cadeia da ligase em gestações com 24 e 28 semanas. Os casos: partos prematuros < 37 semanas ($n = 190$) e controles: partos de termo ≥ 37 semanas ($n = 190$), selecionadas de 2.929 mulheres sem sintomas e sem fatores de risco para parto prematuro. Foi pareado por raça, idade e origem. A frequência global encontrada foi de 11% (41/380). O resultado foi significativo com 24 semanas (15,8% PP vs 6,3% parto de termo $p = 0,003$) e não significativo com 28 semanas (12,6% PP vs 10,9% parto de termo $p = 0,610$). A infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* na 24ª semana, após análise multivariada para partos prematuros versus partos a termo: < 37 semanas o OR de 2,2 (IC 1,03-4,78) e < 35 semanas o OR de 3,2 (IC 1.08-9,57).

(BLAS *et al.*, 2007).

Resultados obstétricos em mulheres infectadas com *Chlamydia trachomatis*: estudo de coorte populacional no estado Washington.

O objetivo foi medir o risco de parto prematuro, rupreme, nascidos de baixo peso e mortalidade infantil em certificados de nascimento. Foi realizado um estudo de coorte em n= 851 mulheres com *Chlamydia trachomatis* e n= 3.404 controles em uma amostra selecionada por randomização sem *Chlamydia trachomatis*. Foram utilizados riscos relativos e a análise múltipla por regressão logística entre a infecção por *Chlamydia trachomatis* e os resultados gestacionais. As mulheres com *Chlamydia trachomatis* eram jovens, não brancas e tinham menos anos escolares, pré-natal inadequado e outras doenças sexualmente transmissíveis quando comparadas a mulheres sem *Chlamydia trachomatis*. Após ajuste da idade e escolaridade foi observado que mulheres com *Chlamydia trachomatis* tiveram um aumento de parto prematuro: RR 1,46 (1,08 – 1,99), e rupreme: RR 1,50 (1,03 – 2,17) comparadas com mulheres não infectadas. Não houve aumento risco de óbito neonatal: RR de 1,02 (0,37 – 2,80), nascidos baixo peso: RR de 1,12 (0,74 – 1,68). Estes resultados sugerem que a *Chlamydia trachomatis* está significativamente associada com aumento risco de parto prematuro e rupreme, mas não com óbito neonatal e baixo peso ao nascer. Um rastreamento de rotina e oportuno tratamento devem ser considerados como uma parte necessária do cuidado pré-natal para redução de resultados gestacionais adversos.

(CLAMAN *et al.*, 1995).

Evidência sorológica de infecção por *Chlamydia trachomatis* e risco de parto prematuro.

O objetivo foi determinar se a evidência sorológica de infecção por *Chlamydia trachomatis* é um fator de risco para parto prematuro. Foram examinadas 103 pacientes que compareceram para pré-natal de rotina, não selecionadas e consecutivas. O delineamento foi de um estudo de caso controle. Os resultados da sorologia com anticorpos IgG anti-*Chlamydia trachomatis*: foram positivas 20% (21/103). Foram semelhantes às mulheres *Chlamydia trachomatis* negativas com respeito à idade,

paridade, história de parto prematuro, doenças maternas e obstétricas, tabagismo, drogas, escolaridade e stress emocional. As mulheres *Chlamydia trachomatis* positivas estavam significativamente associadas ao parto prematuro: 24% (5 partos prematuros para 21 *Chlamydia trachomatis* positivas) versus 7% (6 partos prematuros para 82 *Chlamydia trachomatis* negativas) $p= 0.029$. OR de 3,96 (IC 1,08 – 14,57). Estudos adicionais devem ser realizados para se determinar se a sorologia para infecção geniturinária deve fazer parte da rotina de pré-natal.

(GENCAY *et al.*, 2000).

Soro-positividade para *Chlamydia trachomatis* é associada com natimortos e parto prematuro.

A causa de natimortos e partos prematuros ainda encontra-se desconhecida. Foi realizado um estudo de prevalência da *Chlamydia trachomatis* em mulheres com natimortos e partos prematuros. Realizado o teste de imunofluorescência indireta (anticorpos anti-*Chlamydia trachomatis*) em soro de 72 mães com natimorto após a 21ª semana e 48 mães com natimorto entre 23 e 29 semanas, além de amostras de sangue do cordão umbilical em 96 nascidos vivos consecutivos. A prevalência da *Chlamydia trachomatis* foi alta, 33,3% em mães de natimortos e 18,8% em mães com parto prematuro e 10,4% nas amostras do sangue do cordão umbilical. Concluiu-se que anticorpos IgG foi frequentemente encontrado em mães com natimortos indicando infecção passada. Nas mães com parto prematuro tinham anticorpos IgM anti-*Chlamydia trachomatis* altos nas mães com parto prematuro (8,3%) sugerindo infecção aguda.

(GENCAY *et al.*, 2001).

Infecção por *Chlamydia trachomatis* em mães com partos prematuros e seus recém-nascidos.

Estudo da infecção por *Chlamydia trachomatis* em 41 gestantes com trabalho de parto prematuro e os seus recém nascidos (n= 50). Detecção por micro imunofluorescência indireta para anticorpos da *Chlamydia trachomatis* e reação em

cadeia da polimerase em conteúdo endocervical. Foram encontrados anticorpos da *Chlamydia trachomatis* positivos no soro em 29% dos casos (12/41) e 35% (5/14) das mães tiveram reação em cadeia da polimerase positivas no conteúdo endocervical. De 14 mães positivas (anticorpos anti *Chlamydia trachomatis* ou reação em cadeia da polimerase) nasceram 18 neonatos, destes 10 foram positivos para *Chlamydia trachomatis* (55%). Nossos resultados sugerem fortemente que mães e seus recém-nascidos prematuros possam se beneficiar da rotina de rastreamento para infecção geniturinária por *Chlamydia trachomatis*.

(HOLLEGAARD S *et al.*, 2007).

Sorologia para *Chlamydia trachomatis* é um fator de risco para parto prematuro.

O objetivo foi verificar a associação da infecção atual ou passada da *Chlamydia trachomatis* (sorologia IgG) com o parto prematuro espontâneo e sua associação com infertilidade. Foram medidos os antígenos IgG e anticorpos da *Chlamydia trachomatis* na 17ª semana de gestação. Investigados os resultados de parto prematuro espontâneo e infertilidade e secundariamente o tratamento para infertilidade e gestações ectópicas. Os resultados dos RR e OR foram reajustados por regressão logística. Sorologia positiva para *Chlamydia trachomatis* foi associada com o parto prematuro: RR de 2,6 (1,1 – 6,29), com historia prévia com sub-fertilidade OR de 4,4 (2,5 – 7,7), com o tratamento para infertilidade OR de 7,2 (4,0 – 12,8) e com gravidez ectópica OR de 5,2 (2,2 – 12,4). Concluiu-se que a infecção prévia por *Chlamydia trachomatis* estava associada significativamente com aumento do risco de parto prematuro espontâneo, e pode potencialmente contribuir para sub-fertilidade, infertilidade e gravidez ectópica.

(KARINEN *et al.*, 2005).

Proteína C reativa de alta sensibilidade e anticorpos da *Chlamydia trachomatis* em partos prematuros.

Associação entre níveis sorológicos durante o primeiro trimestre da gestação e partos prematuros espontâneos antes das 37 semanas. Em um estudo de caso controle foram analisados 104 casos de partos prematuros espontâneos de gestações únicas e

402 controles de partos a termo. Anticorpos de *Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia pneumoniae* foram medidos por teste de microimunofluorescência direta e níveis de proteína C reativa por ensaio imunoenzimático de alta sensibilidade. Anticorpos IgG da *Chlamydia trachomatis* e proteína C reativa foram mais encontrados em partos prematuros que nas de termo. Quando presentes simultaneamente o risco de parto prematuro foi 4 vezes maior [OR 4,3 (IC 2,0 – 9,3)]. Nos partos prematuros ≤ 34 semanas o risco estimado foi mais evidente [OR 5.6 (IC 2.1 – 14.5)]. Os resultados do presente estudo sugerem que a infecção pela *Chlamydia trachomatis* no primeiro trimestre estava significativamente associada com o parto prematuro.

(MARTIN *et al.*, 1982).

Prematuridade e mortalidade perinatal em gestações complicadas por infecção geniturinária da *Chlamydia trachomatis*.

Um estudo prospectivo onde as gestantes foram examinadas antes da 19ª semana. Foram encontrados *Chlamydias trachomatis* positivas em conteúdo endocervical num percentual de 6,7% (18/268). As mulheres infectadas eram mais jovens, solteiras, primigestas e sem seguro saúde. Quando pareadas por idade, estado marital, situação sócio-econômica, paridade e raça o resultado de natimortos ou neomortos ocorreu em 33% das infectadas (6/18), comparadas com 3,4% (8/238) das gestantes não infectadas.

(MARTIUS *et al.*, 1988).

Relação dos lactobacilos vaginais, da *Chlamydia trachomatis* cervical e da vaginose bacteriana com o parto prematuro.

A frequência da infecção por *Chlamydia trachomatis* foi comparada com o trabalho de parto prematuro, parto prematuro, trabalho de parto prematuro que nasceu antes de 37 semanas e partos de termo, em um estudo de caso controle. A presença de vaginose bacteriana (OR de 2.3) e *Chlamydia trachomatis* (OR de 3,9) foi positivamente associada e a presença de lactobacilos (OR de 0,2) foi negativamente associada, após ser realizada a análise multivariada.

(NGASSA e EGBE, 1994).

Infecção genital materna por *Chlamydia trachomatis* e o risco de parto prematuro.

O objetivo foi determinar a associação entre a infecção genital causada pela *Chlamydia trachomatis* e o risco de parto prematuro. Estudo de caso controle envolvendo 126 mulheres com idade gestacional entre 28 e 34 semanas. Foi realizado sorologia e cultura de conteúdo endocervical. O parto prematuro com infecção em relação aos controles: OR de 2,80 (IC 1,13-6,97), com teste exato de Fischer $p=0,02$. A diferença da proporção de mulheres com cultura endocervical positiva foi estatisticamente significativa entre casos e controles. Concluiu-se que é indicado o rastreamento da *Chlamydia trachomatis* em gestantes e seus parceiros para reduzir a incidência de parto prematuro e diminuir taxas de mortalidade perinatal.

(OSTASZEWSKA-PUCHALSKA *et al.*, 2005).

Infecção por *Chlamydia trachomatis* em mulheres com resultados gestacionais adversos.

Avaliar a prevalência de *Chlamydia trachomatis* em mulheres com resultados gestacionais adversos. Foi realizado um estudo de caso controle com 258 casos apresentado riscos para partos prematuros (grupo A: mulheres com abortos anteriores, grupo B: 81 casos de morte fetal intra-uterina prévia e grupo C: 15 mulheres com parto prematuro em gestações anteriores) e 131 controles normais no 2º e 3º trimestre da gravidez. A *Chlamydia trachomatis* endocervical e uretral foram analisadas por imunofluorescência direta ou reação em cadeia da ligase e ensaio imunoenzimático para teste sorológico de anticorpos IgG anti-*Chlamydia trachomatis*. Foram positivas 25,9% com abortos prévios, 35,8% com natimortos prévios, 20% com parto prematuro anterior e 12,7% no grupo controle. A conclusão foi que a infecção por *Chlamydia trachomatis* na gravidez pode estar relacionada com aborto, natimorto e parto prematuro.

(RASTOGI *et al.*, 2003).

Efeito do tratamento da *Chlamydia trachomatis* durante a gravidez.

O objetivo foi rastrear e avaliar o tratamento da *Chlamydia trachomatis* em mulheres grávidas. Em 350 gestantes foram realizadas coletas de material endocervical e testadas por reação em cadeia da polimerase, destes encontraram-se positivos 18,8% dos casos (66/350). Foram separadas em três grupos: grupo I: 17 gestantes positivas, tratadas com estearato de eritromicina 500mg 4x ao dia durante sete dias. Grupo II: 42 gestantes perdidas no acompanhamento e não tratadas. Grupo III: 269 gestantes negativas. No grupo I versus o grupo II o nascimento ocorreu mais próximo do termo (35,5 versus. 33,1 semanas) com $p < 0,06$. Maior peso ao nascer no grupo I em comparação ao grupo II (2.200 versus. 1.113g) com resultado não significativo. Natimortos entre grupo II e III comparados ao grupo I (11,5% versus 4,7%) $p < 0,5$. Os achados sugerem que o rastreamento e tratamento da infecção pela *Chlamydia trachomatis* especialmente em grupos de maior risco, deveriam ser obrigatórios e poderia reduzir os resultados obstétricos adversos.

(YONKOVA V., 2007).

Infecção por *Chlamydia trachomatis* e risco de parto prematuro.

Determinar se a presença sorológica da *Chlamydia trachomatis* durante a gravidez é um fator risco para parto prematuro. Um grupo de 103 pacientes consecutivas não selecionadas que ao se apresentar para rotina pré-natal foram examinadas para infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* em uma clinica de ginecologia e obstetrícia. Do total, 21 mulheres 20% foram positivas anticorpo IgG da *Chlamydia trachomatis*. As mulheres positivas foram mais propensas a terem partos prematuros: soropositivas 24% (5/21) e soronegativas 7% (6/82) $p = 0,029$. Foram similares as soro negativas no que diz respeito à idade materna, história prévia de parto prematuro, doença obstétrica, tabagismo, abuso de drogas, escolaridade e stress psicológico e social. Conclusão: mulheres com evidência sorológica de *Chlamydia trachomatis* podem ter risco significativo de parto prematuro. Mais estudos são necessários para determinar se o teste sorológico deve ser rotina de cuidados no pré-natal.

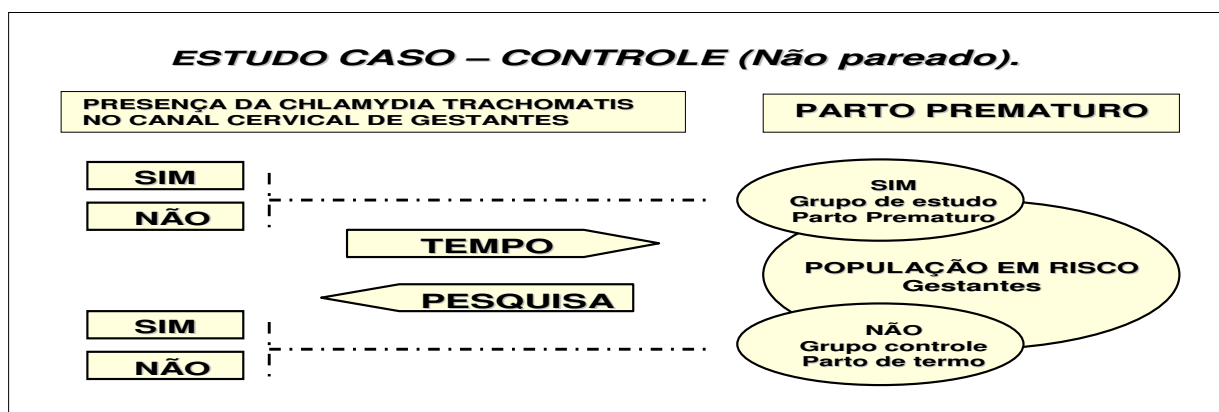
3 SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

O delineamento utilizado para esta pesquisa foi retrospectivo, longitudinal, analítico, observacional do tipo caso-controle não pareado. (Figura 4).

A pesquisa foi realizada na Maternidade Darcy Vargas, localizada na cidade de Joinville, Santa Catarina, na qual são atendidas exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde. A mesma possui um serviço multidisciplinar, com emergência, ambulatorios e enfermaria para assistência obstétrica a gestantes consideradas de alto risco.

FIGURA 4 – DELINEAMENTO ESTATÍSTICO DA PESQUISA



3.2 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Foi calculado o tamanho da amostra considerando-se a proporção de mulheres com parto a termo (controles) exposto ao fator de risco (*Chlamydia trachomatis*) igual a 8%, ou seja, em torno de 10%. (LOCKWOOD e KUCZYNSKI, 2001; ACOG, 2003). Este cálculo foi realizado observando um *odds ratio* estimado de 3, relação entre casos e controles de 1:2 e erros do tipo I ($\alpha = 0,05$) e II ($\beta = 0,20$), resultando em 79 casos e 158 controles.

3.3 SUJEITOS DO ESTUDO

Duzentos e cinquenta e quatro gestantes, escolhidas para entrevista de forma aleatória, foram selecionadas no período entre 01 de junho a 31 de dezembro de 2003 e convidadas a participar do estudo.

Doze casos do grupo de estudo e cinco do grupo controle não foram incluídos e considerados para análise, por quantidade insuficiente e ou inadequada do material colhido do canal cervical.

As 237 mulheres grávidas voluntárias, que estavam dentro dos critérios de inclusão e fora dos de exclusão pré-estabelecidos, e com os resultados válidos da presença ou ausência da *Chlamydia trachomatis* no exame do canal cervical pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), foram divididas em dois grupos: 79 grávidas que constituíram o grupo de casos ou grupo de estudo e 158 o grupo controle.

3.3.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão utilizados foram: no grupo de caso ou de estudo, as gestantes entre 26 (0/7) e 33 (6/7) semanas, internadas no centro obstétrico ou na enfermaria de gestação de alto risco, com diagnóstico de trabalho de parto prematuro inevitável, associado ou não a ruptura prematura de membranas. O grupo dos controles, gestantes entre 37 (0/7) e 41 (3/7) semanas, admitidas para consulta de avaliação no Setor de Emergência Obstétrica. Para ambos os grupos: idade materna entre 18 e 40 anos; gestação única; rotina bioquímico/laboratorial pré-natal normal: exame de ultra-som obstétrico, hemograma, parcial de urina, glicemia de jejum, sorologia para Lues, IGG e IGM para toxoplasmose, Ag HBS e HIV I e II.

3.3.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão compreenderam: história prévia de prematuridade, realização de conização cervical a frio e por cirurgia de alta frequência (CAF), sangramento vaginal referido na presente gravidez, tabagismo, antibioticoterapia, suspeita de descolamento prematuro da placenta, placenta prévia, doença hipertensiva específica da gravidez, malformação uterina, malformação fetal, polidrâmnia, diferença na idade gestacional por amenorréia e cronologia ultra-sonográfica maior que duas semanas.

3.4 VARIÁVEIS

3.4.1 Variável dependente

A variável dependente incluída e analisada foi: o grupo de casos ou de estudo composto por partos prematuros e o grupo controle com nascimentos de termo.

3.4.2 Variáveis independentes e de controle

A variável independente principal foi a presença da *Chlamydia trachomatis* na secreção do canal cervical. Categorias: presença (exame positivo) ou ausência (exame negativo).

Foram consideradas variáveis independentes de controle (possivelmente confundidoras) a idade materna (≤ 20 e > 20 anos), o estado marital (com parceiro fixo e sem parceiro fixo), a escolaridade (fundamental e médio/superior), o número de gestações (1 e ≥ 2), o número de parceiros sexuais nos dois últimos anos (1 e ≥ 2) e o coito protegido por uso do condom (nunca e as vezes/sempre/quase sempre).

3.5 PROCEDIMENTOS

Explicaram-se para ambos os grupos o objetivo do estudo, os riscos, os benefícios e a sistemática da entrevista para a lista de checagem dos critérios de inclusão e exclusão, que eram realizados em lista pré-estabelecida junto ao preenchimento do instrumento de coleta de dados, e como seria realizado o exame ginecológico para a retirada do material do colo uterino. Também foi apresentado o consentimento informado e esclarecido, e oferecida a possibilidade de aceitar ou não participar do estudo. (Anexo I).

Antes da coleta foram observados os seguintes cuidados: não efetuar exame digital (toque) ou antissepsia vulvo-vaginal prévia e coletar a amostra antes da aplicação de ácido acético ou de iodo. Deve ser observado que a presença de sangue ou de conteúdo vaginal anômalo não altera o resultado para os testes de reação em cadeia da polimerase.

Utilizou-se um kit coletor composto por uma escova (capaz de alcançar a ectocérvis e a endocérvis simultaneamente) e um tubo, contendo 1ml de líquido (*Universal Collection Medium* – UCM) que conserva a morfologia das células, DNA, RNA e proteínas. (Figura 5).

FIGURA 5 – MATERIAL UTILIZADO PARA A COLETA E O TRANSPORTE DAS AMOSTRAS ENDOCERVICAIS



As coletas foram realizadas pelos autores da pesquisa, e seguiram a seguinte sistemática padronizada:

- Exame com espéculo descartável estéril da marca Vagispec-ADLIN plásticos LTDA, observando o tamanho adequado para cada paciente.
- Retirado com bola de algodão ou gaze o excesso do conteúdo vaginal ou muco ao redor do colo.
- A escova foi introduzida no canal cervical entre 01 a 1,5 cm de profundidade, até que as cerdas maiores toquem a região ectocervical.
- Realizado cinco rotações no sentido horário e a seguir foi escovada a ectocérvice.
- Imediatamente após a coleta, a escova foi inserida dentro da solução UCM e a haste da escova foi quebrada em uma pré-marcação para este fim.
- Fechado o tubete e agitado o coletor durante aproximadamente 30 segundos para homogeneizar a amostra.
- Após a coleta, o material foi enviado diretamente ao laboratório.

Deve-se observar que, caso mantido e transportado à temperatura ambiente, pode ser utilizado por no máximo por duas semanas e, se separado em alíquotas e congelado pode permanecer por até dois anos.

3.5.1 Pesquisa da *Chlamydia trachomatis*

A técnica para a detecção da *Chlamydia trachomatis* em amostras do canal cervical foi realizada pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), segundo o Kit de diagnóstico AMPLICOR® *Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae* (CT/NG) Test, do fabricante ROCHE. (AMPLICOR CT/NG *Specimen Preparation* Kit; AMPLICOR CT/NG *Amplification* Kit; AMPLICOR *Chlamydia trachomatis Detection* Kit). Detecta-se DNA-PLASMIDEAL que é comum a todas as variedades de *Chlamydia trachomatis*. Os *primers* ou iniciadores utilizados são complementares a

uma porção da sequência do DNA PLASMIDEO. Os resultados obtidos foram: detectado e não detectado.

3.5.2 Coleta dos dados

A entrevista para a coleta dos dados foi realizada pelo autor e pelos médicos residentes em ginecologia e obstetria. Utilizou-se um formulário onde foram anotadas as informações colhidas dos sujeitos da pesquisa, dos prontuários e dos resultados bioquímicos laboratoriais. Cada instrumento de coleta de dados foi identificado pelo número do prontuário e por um número de ordem próprio do protocolo da pesquisa, antes de serem arquivados em pasta específica. (Anexo II).

3.5.3 Processamento dos dados

Os dados foram inseridos em planilha eletrônica no banco de dados por dois digitadores: o autor e a secretária do Centro de Estudos e Formação da Maternidade Darcy Vargas (CEFORMA), utilizando um programa específico de entrada e análise dos dados: software SPSS *Smart Viewer* – 10.0 (SPSS®).

3.5.4 Análise dos dados

A verificação de consistência e a análise estatística dos dados foram realizadas e discutidas junto ao serviço de estatística do Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas (Cemicamp).

Os testes estatísticos aplicados foram selecionados de acordo com a distribuição das variáveis e seu caráter independente. Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância de 5%.

Para avaliar as possíveis diferenças entre os grupos controle e de estudo em

relação à variável infecção por *Chlamydia trachomatis*, bem como em relação às outras variáveis categóricas, foi aplicado o teste não-paramétrico qui-quadrado com correção de continuidade (para tabelas 2 x 2) ou o teste exato de Fisher. Os *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança foram calculados para estimar a relação entre as variáveis categóricas.

O modelo de análise múltipla por regressão logística foi utilizado para identificar as variáveis que apresentaram melhor poder de discriminação entre os grupos. As curvas construídas verificaram a variabilidade das medidas das variáveis independentes, entre elas a presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes, em relação à probabilidade de ocorrência do parto prematuro.

Para esta análise, foram utilizadas as seguintes variáveis: variável dependente: parto prematuro (caso: 1 (sim)/ controle, gestação de termo: 0). Variável independente: presença de chlamydia (sim: 1/ não: 0). Variáveis independentes de controle: idade materna (até 20 anos: 1/ > 20 anos: 0); escolaridade (fundamental: 1/ médio, superior: 0); número de gestações (1: 1/ 2 ou mais: 0); estado marital (com parceiro fixo: 0/ sem parceiro fixo: 1); número de parceiros nos dois últimos anos (até 1: 0/ 2 ou mais: 1); uso de preservativo (sempre, quase sempre, às vezes: 0/ nunca: 1).

3.5.5 Hipóteses estatísticas da pesquisa

A hipótese nula principal que foi testada é que não existe associação entre a presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes e o parto prematuro. Hipótese nula: $H_0: \pi \text{ PP entre expostos (com CT)} = \pi \text{ PP entre não expostos (sem CT)}$. $H_0: \Psi \text{ OR} = 1$.

A hipótese da pesquisa é que existe associação entre a presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes e o Parto Prematuro. Hipótese da pesquisa: $H_1: \pi \text{ PP entre expostos (com CT)} > \pi \text{ PP entre não expostos (sem CT)}$. $H_1: \Psi \text{ OR} > 1$

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi iniciado após autorização da Comissão de Ética em Pesquisa da MDV, conforme a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996).

A infecção do trato genital inferior pela *Chlamydia trachomatis*, considerada doença sexualmente transmissível, necessita que os resultados encontrados sejam mantidos em sigilo absoluto e somente oferecidos à paciente e a seu parceiro sexual. Assim, nos casos em que os resultados encontrados foram positivos, quando necessário, realizou-se busca ativa da paciente através do serviço de assistência social, e foi prescrito tratamento medicamentoso para o casal, com estearato de eritromicina 2 gramas por dia durante sete dias, segundo normas de condutas pré-estabelecidas do Ministério da Saúde e da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), U. S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e American Academy of Family Physicians (AAFP).

5. RESULTADOS

5.1 Comparação da frequência relativa e *odds ratio* da presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes, com parto prematuro e de termo.

A frequência relativa dos casos com *Chlamydia trachomatis* no canal cervical foi 6,3% no grupo de estudo, constituído por partos prematuros e 5,1% no grupo controle de gestantes de termo.

A diferença encontrada de 1,2 pontos percentuais entre os dois grupos, não foi estatisticamente significativa ($p=0,76$), com *odds ratio* 1,27 [0,35 – 4,46]. (Tabela 1).

TABELA 1 – FREQUÊNCIA RELATIVA E *ODDS RATIO* DE PARTO PREMATURO SEGUNDO A PRESENÇA DA *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* NA SECREÇÃO DO CANAL CERVICAL DE GESTANTES – 2003

Presença da <i>Chlamydia trachomatis</i>	Parto prematuro n (%)	Gestações de Termo n (%)	OR	IC 95% p/ OR
Positivo	05 (6,3)	08 (5,1)	1,27	0,35 – 4,46
Negativo	74 (93,7)	150 (94,9)	1,00	
Total	79 (100)	158 (100)		

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas, Joinville, SC

Teste exato de Fisher – $p=0,764$

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

5.2 Comparação da frequência relativa e *odds ratio* das características sócio-demográficas, número de gestações e hábitos sexuais de risco nos dois grupos de gestantes, com parto prematuro e de termo.

5.2.1 Comparação da idade materna (≤ 20 e > 21 anos) nos dois grupos de gestantes, com parto prematuro e de termo.

Observou-se que a frequência relativa de gestantes com 20 anos ou menos foi 12,6 pontos percentuais maior no grupo de parto prematuro que entre os de termo. O *odds ratio* para o nascimento prematuro observado no grupo menor ou igual a 20 anos foi de 1,86 [0,99 – 3,51] quando comparados com o grupo maior que 20 anos (grupo de referência). Resultado não significativo, conforme o intervalo de confiança que incluiu o valor 1,0 (Tabela 2).

TABELA 2 – FREQUÊNCIA RELATIVA E *ODDS RATIO* DE PARTO PREMATURO SEGUNDO A IDADE MATERNA – 2003

Idade Materna	Parto Prematuro n (%)	Gestações de Termo n (%)	OR	IC 95% p/ OR
≤ 20 anos	28 (35,4)	36 (22,8)	1,86	0,99 – 3,51
> 20 anos	51 (64,6)	122 (77,2)	1,00	
Total	79 (100)	158 (100)		

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas, Joinville, SC

Teste qui-quadrado de correção de continuidade – $p= 0,056$

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

5.2.2 Comparação da variável escolaridade (fundamental e médio-superior) nos dois grupos de gestantes, com parto prematuro e de termo.

Observa-se maior frequência relativa de mulheres com apenas ensino fundamental entre as gestantes com parto prematuro (69,6%) quando comparadas às gestantes de termo (51,3%). Houve associação estatisticamente significativa entre a escolaridade e parto prematuro ($p=0,011$), o *odds ratio* resultou em 2,18 [1,18 – 4,02] (Tabela 3).

TABELA 3 – FREQUÊNCIA RELATIVA E *ODDS RATIO* DE PARTO PREMATURO SEGUNDO A ESCOLARIDADE – 2003.

Escolaridade	Parto Prematuro n (%)	Gestações de Termo n (%)	OR	IC 95% p/ OR
Fundamental	55 (69,6)	81 (51,3)	2,18	1,18 – 4,02
Médio e superior	24 (30,4)	77 (48,7)	1,00	
Total	79 (100)	158 (100)		

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas, Joinville, SC

Teste qui-quadrado com correção de continuidade – $p=0,011$

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

5.2.3 Comparação do estado marital (sem parceiro fixo e com parceiro fixo) nos dois grupos de gestantes com parto prematuro e de termo.

A frequência relativa de gestantes sem parceiro fixo foi 16,5 pontos percentuais maior entre as grávidas com parto prematuro que naquelas de termo, com associação estatisticamente significativa ($p=0,015$). O *odds ratio* foi de 2,12 [1,15 – 3,91]. (Tabela 4).

TABELA 4 – FREQUÊNCIA RELATIVA E *ODDS RATIO* DE PARTO PREMATURO SEGUNDO O ESTADO MARITAL – 2003.

Estado Marital	Parto Prematuro n (%)	Gestações de Termo n (%)	OR	IC 95% p/ OR
Sem parceiro fixo	33 (41,8)	40 (25,3)	2,12	1,15 – 3,91
Com parceiro fixo	46 (58,2)	118 (74,7)	1,00	
Total	79 (100)	158 (100)		

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas, Joinville, SC

Teste qui-quadrado com correção de continuidade – $p=0,015$

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

5.2.4 Comparação do número de gestações (I, e \geq II) nos dois grupos de gestantes, com parto prematuro e de termo.

Considerando-se a categoria de duas ou mais gestações como referência, foi calculado o *odds ratio* para uma gestação e os mesmo foi próximo de 1,0 e não significante: 1,19 [0,67 – 2,13] (Tabela 5).

TABELA 5 – FREQUÊNCIA RELATIVA E *ODDS RATIO* DE PARTO PREMATURO SEGUNDO O NÚMERO DE GESTAÇÕES – 2003.

Número de gestações	Parto prematuro n (%)	Gestações de Termo n (%)	OR	IC 95% p/ OR
1	41 (51,9)	75 (47,5)	1,19	0,67 – 2,13
≥ 2	38 (48,1)	83 (52,5)	1,00	
Total	79 (100)	158 (100)		

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas, Joinville, SC

Teste qui-quadrado com correção de continuidade – p= 0,613

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

5.2.5 Comparação do número de parceiros sexuais nos últimos dois anos (1 e ≥ 2) nos dois grupos de gestantes com parto prematuro e de termo.

A variável número de parceiro sexuais nos dois últimos anos apresentou resultado estatisticamente significante ($p= 0,034$) para a ocorrência do nascimento prematuro. Quando comparada à categoria de dois ou mais parceiros em relação a um único parceiro o *odds ratio* foi de 1,88 [1,04 – 3,38] (Tabela 6).

TABELA 6 – FREQUÊNCIA RELATIVA E *ODDS RATIO* DE PARTO PREMATURO SEGUNDO O NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS NOS DOIS ÚLTIMOS ANOS – 2003

Número de parceiros (últimos dois anos)	Parto Prematuro n (%)	Gestações de Termo n (%)	OR	IC 95% p/ OR
≥ 2	39 (49,4)	54 (34,2)	1,88	1,04 – 3,38
1	40 (50,6)	104 (65,8)	1,00	
Total	79 (100)	158 (100)		

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas, Joinville, SC

Teste qui-quadrado com correção de continuidade – $p= 0,034$

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

5.2.6 Comparação do hábito do uso do preservativo/condom (nunca e às vezes, sempre ou quase sempre) nos dois grupos de gestantes com parto prematuro e de termo.

Da amostra de 237 casos a maioria informou não ter o hábito de usar o preservativo (condom) 62,8% (149/237). Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os grupos: parto prematuro e de termo e a variável hábito do uso do preservativo/condom ($p=0,812$) (Tabela 7).

TABELA 7 – FREQUÊNCIA RELATIVA E *ODDS RATIO* DE PARTO PREMATURO SEGUNDO O HÁBITO DO USO DE PRESERVATIVO (CONDOM) – 2003

Hábito do uso de preservativo (condom)	Parto Prematuro n (%)	Gestações de Termo n (%)	OR	IC 95% p/ OR
Nunca	51 (64,6)	98 (62,0)	1,12	0,61 – 2,03
Às vezes, sempre ou quase sempre	28 (35,4)	60 (38,0)	1,00	
Total	79 (100)	158 (100)		

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas, Joinville, SC

Teste qui-quadrado com correção de continuidade – $p=0,812$

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

05.03 Avaliar a associação entre a presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes e o parto prematuro, controlando por variáveis independentes de controle na análise múltipla por regressão logística: características sócio-demográficas, número de gestações e hábitos sexuais de risco.

As variáveis que nesta pesquisa mantiveram associação ao parto prematuro após análise múltipla por regressão logística foram a escolaridade (fundamental) com *odds ratio* de 2,05 [1,15 – 3,67] e o estado marital (sem parceiro fixo) com *odds ratio* de 1,98 [1,11 – 3,54], o que não ocorreu com o número de parceiros sexuais nos dois últimos anos (≥ 2) (Tabela 8).

TABELA 8 – VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO PARTO PREMATURO NA ANÁLISE MÚLTIPLA POR REGRESSÃO LOGÍSTICA [n= 237] – 2003

Variável	Coef.	EP Coef.	OR	IC 95% p/ OR
Escolaridade (fundamental)	0,720	0,296	2,05	1,15 – 3,67
Estado marital (sem parceiro fixo)	0,683	0,297	1,98	1,11 – 3,54
Constante	-1,357	0,253		

FONTE: Serviço de Obstetrícia da Maternidade Darcy Vargas, Joinville, SC

OR= *odds ratio*

IC= intervalo de confiança

5. DISCUSSÃO

A frequência relativa dos casos com a presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes, na amostragem estudada, foi de 6,3% (5/79) no grupo de estudo de partos prematuros e 5,1% (8/158) no grupo controle composto por gestantes de termo.

Estes resultados são comparáveis às outras pesquisas como a de SKJELDESTAD e DALEN (1986), que em culturas endocervicais de puérperas examinadas entre o 4º e o 6º dia onde observaram prevalência de 5,8% (35/599); SHACHTER *et al.* (1994) com o diagnóstico da infecção do conteúdo endocervical para *Chlamydia trachomatis* por reação em cadeia da ligase obteve 234 resultados positivos em 1.132 amostras (10.9%); RASTOGI *et al.* (2003), em material endocervical de gestantes, testado por reação em cadeia da polimerase, obteve 18,8% de resultados positivos (66/350) e ANDREWS *et al.* (2006), com a reação em cadeia da ligase em 2.470 amostras de urina encontrou uma prevalência total de aproximadamente 10%.

A presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes não se associou ao parto prematuro, portanto no conteúdo amostral da presente pesquisa não foram encontrados subsídios para afirmar que sua presença seja fator de risco para a prematuridade.

O papel da infecção do trato geniturinário inferior como potencial etiologia do parto prematuro tem sido objeto de inúmeras pesquisas nos últimos anos. As evidências encontradas, sobre a possibilidade de associação da infecção do trato genital inferior tendo como agente etiológico a *Chlamydia trachomatis* e o nascimento prematuro, tem mostrado resultados conflitantes e controversos. (WORKOWSKI *et al.*, 2002; ANDREWS *et al.*, 2006).

A comparação e a análise dos resultados encontrados com os de outros trabalhos disponíveis na literatura devem ser realizadas com ponderação, pois há diferenças entre a metodologia dos critérios de inclusão das pacientes, no

delineamento estatístico e na utilização de técnicas de diagnóstico deste patógeno no trato genitourinário das gestantes. (BOGAVAC *et al.*, 2002; CRAM *et al.*, 2002; RASTOGI *et al.*, 2003; KARINEN *et al.*, 2005; ANDREWS *et al.*, 2006).

Levando-se em consideração estes fatos, observam-se tanto resultados concordantes quanto discordantes dos resultados encontrados nesta pesquisa.

No mesmo sentido dos resultados encontrados, da não associação da presença da *Chlamydia trachomatis* com o parto prematuro, destaca-se a pesquisa de ANDREWS *et al.* (2006) que coletou duas amostras urinárias, a primeira entre 16 (0/7) e 23 (6/7) semanas de gestação e uma segunda entre 24 (0/7) e 29 (6/7) semanas, em dois grupos randomizados, com e sem tratamento com metronidazol para *vaginose bacteriana* e *tricomonas vaginalis*. Concluíram que a infecção do trato genital inferior pela *Chlamydia trachomatis*, com diagnóstico realizado por reação em cadeia da ligase, não estava associada com aumento do risco para nascimento prematuro e seu tratamento não trouxe benefício no decréscimo da frequência da prematuridade.

Também não encontraram associação estatisticamente significativa, os resultados de SKJELDESTAD e DALEN (1986), em culturas endocervicais, coletadas entre o 4º e 6º dia de puerpério. A prevalência encontrada foi de 5,8% (35/599) e a conclusão foi que não houve associação entre a presença da *Chlamydia trachomatis* e o parto prematuro, o peso do recém-nascido, a natimortalidade e a neomortalidade.

KOVACS *et al.* (1988), em estudo prospectivo multicêntrico com 6161 mulheres examinadas por técnica de biologia molecular em conteúdo endocervical, observou uma taxa de infecção de 5,74% e este resultado não estava associada ao baixo peso ao nascer, ruptura prematura de membranas e parto prematuro.

BOVAC *et al.* (2002), em 116 amostras endocervicais, após a realização de imunofluorescência direta, obteve *Chlamydia trachomatis* positiva em 11,3% (6/53) nos partos prematuros e 4,76% (3/63) em gestações de termo, resultado não significativo: OR 2,38 (IC 0,49-12,70).

KAROWICZ-NILINISKA, *et al.* (2007), investigaram dois grupos de gestantes internadas por ameaça de parto prematuro, divididos em 200 casos no segundo e em 200 no terceiro trimestre. Os grupos foram analisados por imunocromatografia e

confirmados por reação em cadeia da polimerase. A associação com a infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* foi excluída.

A não associação entre a infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* e o parto prematuro pode ser observada em dados de outras pesquisas da literatura, entre elas: SWEET *et al.*, (1987); ZEPEDA *et al.*, (2001); GONÇALVES *et al.*, (2002); CORRALES *et al.*, (2003); RUIZ *et al.*, (2005) e MEDINA *et al.*, (2008).

A frequência relativa encontrada na presente pesquisa de 1,2 pontos percentuais, maior na presença da *Chlamydia trachomatis* nos casos de partos prematuros que nos de termo, mesmo sem significado estatístico, mostra uma tendência para esta associação.

A controvérsia e a falta de unanimidade se demonstra em resultados de pesquisas que concluíram associação estatística da infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* e o parto prematuro.

BLAS *et al.* (2007) em uma coorte retrospectiva de base populacional, estudaram 851 mulheres com infecção e 3.404 sem infecção por *Chlamydia trachomatis*. Após análise multivariada observou nas positivas um risco relativo estimado de 1,46 (IC 1,08 a 1,99) para partos prematuros quando comparadas com o grupo sem *Chlamydia trachomatis*, resultado estatisticamente significativo.

No mesmo sentido destacam-se as pesquisas de ANDREWS, *et al.* (2000) que, em estudo de caso controle, utilizou metodologia na qual foi pré-estabelecido o momento cronológico da coleta da amostra urinária para a pesquisa da presença da *Chlamydia trachomatis* por reação em cadeia da ligase, na vigésima quarta e vigésima oitava semana de gestação. Os resultados mostraram que nos casos positivos nas 24 semanas, após ajuste para outras variáveis relacionadas ao parto prematuro, a infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis* estava associada com aumento do risco de duas vezes para parto prematuro espontâneo antes das 37 semanas (OR 2,2; 95% IC 1,03-4,78) e três vezes antes das 35 semanas (OR 3,2; 95% IC 1,08-9,57).

RASTOGI *et al.* (2003) testou conteúdo endocervical por reação em cadeia da polimerase. Foram separadas em três grupos: grupo I com 17 gestantes *Chlamydia trachomatis* positivas, tratadas com estearato de eritromicina 500mg quatro vezes ao

dia durante sete dias. Grupo II: 42 gestantes *Chlamydia trachomatis* positivas perdidas no acompanhamento e não tratadas. Grupo III: 269 gestantes negativas. No grupo I versus o grupo II, o nascimento ocorreu mais próximo do termo (35,5 versus. 33,1 semanas) com $p < 0,06$.

KARINEN *et al.* (2005), com delineamento de caso controle em 104 casos de partos prematuros espontâneos e 402 controles de termo realizou, no primeiro trimestre da gravidez exames de microimunofluorescência direta e proteína C reativa de alta sensibilidade. Quando positivos simultaneamente para *Chlamydia trachomatis*, foram observados um *odds ratio* 4 vezes maior de parto prematuro no grupo de casos: OR de 4,3 (IC 2,0 a 9,3); e que era ainda maior nos nascimentos antes das 34 semanas OR de 5,6 (IC 2,1 a 14,5).

YONKOVA (2007) observou anticorpos positivos para *Chlamydia trachomatis* em 20% dos casos analisados (21/103) e estas estavam significativamente associadas ao parto prematuro ($p = 0,029$).

Outras pesquisas também encontraram associação entre o parto prematuro e a presença da infecção geniturinária pela *Chlamydia trachomatis*, entre elas: MARTIN *et al.*, (1982); MARTIUS *et al.*, (1988); NGASSA e EGBE, (1994); CLAMAN *et al.* (1995); GENCAY *et al.*, (2000); GENCAY *et al.*, (2001); OSTASZEWSKA-PUCHALSKA *et al.*, (2005) e HOLLEGAARD *et al.*, (2007).

A falta de associação estatisticamente significativa, entre o parto prematuro e a idade materna está em concordância com resultados da literatura, como os descritos por SILVA, (1995) que não se encontrou associação com a idade materna nos casos de gestantes adolescentes, mas houve maior proporção de partos prematuros em mulheres com idade igual ou superior a 35 anos, diferença que não se manteve após análise multivariada. LIPSHIZ *et al.*, (1993) não relaciona o nascimento prematuro com a idade materna e pondera que em adolescentes a prematuridade pode estar associado a outros fatores, como o baixo nível socioeconômico, gravidez indesejada, conflitos familiares e a assistência pré-natal inadequada e não à faixa etária propriamente dita.

Muitos outros estudos discordam e demonstram associação significativa entre o parto prematuro e a idade materna, como as pesquisas de LEONG *et al.* (1993),

estudando 20.723 nascimentos únicos prematuros observou que adolescentes apresentavam alto risco para parto prematuro quando comparadas com mulheres entre 20 e 29 anos. MEIS *et al.*, (1998), após análise multivariada, refere maior risco para mulheres com mais de 30 anos (OR de 2,42); CHAN e LAO (2008) associa prematuridade e idade maior que 40 anos e ARAGÃO *et al.* (2004) observou em 2.443 nascidos vivos 12,7% de partos prematuros com um OR de 1,89 (IC 1,33-2,68), significativo para a idade materna menor que 18 anos. Também afirma que a adolescência por si só é fator de risco para a prematuridade. (ASTOLFI e ZONTA, 1999; SCLOWITZ e SANTOS, 2006).

A maior frequência relativa de mulheres com ensino fundamental, com significado estatístico, encontrada entre as gestantes com parto prematuro, observando que quanto menor a escolaridade, maior a chance de prematuridade, confirmam os resultados de outras pesquisas presentes na literatura. ASTOLFI e ZONTA (1999) observaram associação entre menor escolaridade e prematuridade; resultados semelhantes aos de LEONG *et al.* (1993), que afirma que a incidência da prematuridade diminui com o aumento da escolaridade. O mesmo sentido da associação da variável escolaridade e o parto prematuro é observado nos resultados de LIPSHIZ *et al.*, (1993); SILVA, (1995) e SCLOWITZ e SANTOS (2006).

A escolaridade utilizada como indicador confiável da condição sócio-econômica, se relaciona com o nível econômico, atividade e tipo de trabalho profissional, qualidade de alimentação, acesso a serviços médicos e oportunidades sociais. Indivíduos com bom nível social, econômico e cultural (escolaridade) alimentam-se adequadamente, têm escolaridade alta, trabalhos adequados e compatíveis, acessam a serviços de saúde e, conseqüentemente, apresentam baixas taxas de prematuridade. (SILVA, 1995; CUNNINGHAM *et al.*, 2000; ARAGÃO *et al.*, 2004; SCLOWITZ e SANTOS, 2006).

As gestantes *sem parceiro fixo* apresentaram maior frequência relativa significativa de prematuridade que as mulheres em união estável. Este resultado também é observado na pesquisa de ARAGÃO *et al.* (2004), que encontraram associação de parto prematuro com as mulheres que viviam sem companheiro fixo,

OR de 1,49 (IC de 1,07-2,07).

Mas esta situação é controversa, pois SILVA (1995) não considerou significativa a situação civil da gestante para o determinismo da prematuridade, mesmo em estudo estatístico que considerou outras variáveis de forma simultânea. Entretanto é possível que a relação entre a prematuridade e a falta de parceiro fixo nos resultados do presente estudo seja apenas o indicador de outras carências sócio-econômicas e culturais que se responsabilizariam pela associação encontrada.

Os resultados desta pesquisa não encontraram associação significativa entre a variável “número de gestações” com a ocorrência de nascimento prematuro, e as frequências relativas também foram semelhantes entre os dois grupos. Dados estes contrários aos encontrados na literatura pois autores como ARAGÃO *et al.*, (2004) encontraram associação significativa de primiparidade como parto prematuro, OR de 1,56 (IC 1,19-2,04). No mesmo sentido ASTOLFI e ZONTA (1999), que verificaram maior risco de prematuridade no primeiro que no segundo filho, e LEONG *et al.*, (1993) observou que mulheres com três nascimentos prévios tinham maior risco quando comparadas com um ou dois nascimentos.

Na análise bivariada, foi encontrada associação entre o número de parceiros sexuais nos dois últimos anos (≥ 2) e o parto prematuro, este resultado inicialmente significativo não se manteve após controlar por outras variáveis, na análise múltipla por regressão logística.

Não foi encontrada associação entre o hábito de usar o condom e o parto prematuro e as frequências relativas estavam longe da significância estatística. Por outro lado, o escasso número de gestantes que relatou o uso do preservativo, exclui a validade de qualquer achado deste estudo referente ao uso do condom.

A relação das variáveis, número de parceiros sexuais nos dois últimos anos e o hábito do uso do preservativo (condom), com o parto prematuro, pode existir indiretamente, provavelmente por um envolvimento de fatores relacionados a outras variáveis como as sócio-econômicas e demográficas, que propiciam secundariamente à infecções geniturinárias inespecíficas e a doenças sexualmente transmissíveis e finalmente resultam no parto prematuro. (LEONG *et al.*, 1993; ASTOLFI e ZONTA,

1999; ARAGÃO *et al.*, 2004; SCLOWITZ e SANTOS, 2006).

Em muitas pesquisas, encontra-se associado o hábito do uso do condom com fatores sócio-econômicos e demográficas, como a de JIMENES *et al.* (2001), em estudo descritivo, observou menor prevalência de uso do condom entre mulheres de *status* sócio-econômico baixo, idade entre 15 e 19 anos e com menor escolaridade (abaixo da oitava série); houve associação negativa entre parceiro fixo e uso do preservativo masculino (condom). MARTINS *et al.* (2006) relata que os adolescentes de escola pública e privada apresentam conhecimento adequado sobre prevenção das doenças sexualmente transmissíveis, entretanto este conhecimento não determina adoção de atitudes efetivas de prevenção. MARTENS *et al.* (2002) concluiu que, entre adolescentes, a confiança da utilização do anticoncepcional hormonal oral estava associada a baixas taxas do uso do preservativo masculino (condom).

As variáveis independentes de controle que mantiveram associação significativa com o parto prematuro, ao controlar por outras variáveis, foram a escolaridade fundamental e as gestantes sem parceiro fixo. Confirmam, portanto, no conteúdo amostral da presente pesquisa, ser fatores de risco, com uma chance aproximadamente duas vezes maior para o parto prematuro, quando comparados às referências de escolaridade média e superior e o estado marital com parceiro fixo.

É relevante observar um decréscimo da força de associação destas duas variáveis significantes mencionadas e a ocorrência do parto prematuro, após a análise múltipla por regressão logística. O *odds ratio* não ajustado foi inferior ao ajustado: 2,18 x 2,05 para escolaridade fundamental e 2,12 x 1,98 para as pacientes sem parceiro fixo.

A respeito desta pesquisa, devem ser feitas algumas considerações que podem contribuir no planejamento e realização de futuros estudos semelhantes. Com um maior número de casos chegando a uma proporção de três controles para cada caso pode ser estabelecido um menor erro estatístico, alfa (α) e beta (β).

A investigação da presença da *Chlamydia trachomatis* na primeira amostra urinária da manhã, mesmo com menor celularidade, tem praticamente a mesma

sensibilidade e especificidade no exame de reação em cadeia da polimerase ou da ligase. É mais exeqüível por não ser invasiva, simples e menos desconfortável para as gestantes que a do conteúdo endocervical.

Além disso, seria interessante separar os casos de partos prematuros: com e sem ruptura prematura de membranas e sugere-se a investigação e acompanhamento de resultados neonatais dos recém-nascidos das mães positivas para *Chlamydia trachomatis*.

5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da presente pesquisa quando comparados aos da literatura, permanecem contraditórios, e são consistentes quando definem que o papel da infecção por *Chlamydia trachomatis* como um fator de risco específico para o parto prematuro permanece controverso.

Provavelmente a única estratégia para obtermos uma resposta definitiva, seria a realização de um ensaio clínico duplo cego randomizado envolvendo dois grupos: um tratado com antibiótico e outro com placebo em gestantes com teste positivo para *Chlamydia trachomatis*. Obviamente não é possível que tal tentativa seja realizada em base de conceitos éticos.

Finalmente, embora o tratamento da *chlamydia trachomatis* provavelmente não previna o parto prematuro, a frequência relativa de 1,2 pontos percentuais, maior nos casos de partos prematuros que nos controles de termo, encontrada no conteúdo amostral desta pesquisa, sugere uma tendência para esta associação. Também corrobora a literatura com a indicação de rotina de rastreamento pré-natal desta doença sexualmente transmissível como estratégia viável de saúde pública, a fim de minimizar resultados gestacionais adversos, principalmente nos grupos com fatores de risco.

6. CONCLUSÕES

6.1 Os resultados encontrados no conteúdo amostral desta pesquisa concluem que a hipótese nula testada, ausência de associação da presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes com o parto prematuro, continuou não sendo rejeitada após a análise múltipla por regressão logística, que proporcionou ajuste da variável dependente e da independente principal em relação às seis variáveis independentes de controle. Portanto não foram encontrados subsídios para afirmar que a presença da *Chlamydia trachomatis* no canal cervical de gestantes seja fator de risco para a prematuridade.

6.2 A comparação da frequência relativa e *odds ratio*, das características sócio-demográficas, número de gestações e hábitos sexuais de risco, nos dois grupos de gestantes, na análise bivariada, concluiu-se:

A idade materna, o número de gestações e o hábito do uso do preservativo, não se associaram ao parto prematuro.

A escolaridade fundamental, o estado marital, sem parceiro fixo e o número de parceiros sexuais nos dois últimos anos (≥ 2) estavam associados ao parto prematuro.

6.3 As variáveis independentes que mantiveram associação significativa com o parto prematuro, ao controlar por outras variáveis na análise múltipla por regressão logística, foram a escolaridade fundamental e as gestantes sem parceiro fixo, o que não ocorreu com o número de parceiros sexuais nos dois últimos anos (≥ 2).

7 REFERÊNCIAS

- ACOG. Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor. *Obstet.Gynecol.*, v. 101, n. 5 Pt 1, p. 1039-1047. 2003.
- ALGER, L. S.; LOVCHIK, J. C.; HEBEL, J. R.; BLACKMON, L. R. e CRENSHAW, M. C. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 159, p. 2, p. 397-404. 1988.
- ANDREWS, W. W. et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 183, n. 3, p. 662-668. 2000.
- ANDREWS, W. W. et al. Midpregnancy genitourinary tract infection with Chlamydia trachomatis: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 194, p. 2, p. 493-500. 2006.
- ANDREWS, W. W.; LEE, H. H.; RODEN, W. J. e MOTT, C. W. Detection of genitourinary tract Chlamydia trachomatis infection in pregnant women by ligase chain reaction assay. *Obstet.Gynecol.*, v. 89, p. 4, p. 556-560. 1997.
- ARAGÃO, V. M. F.; SILVA, A. A. M.; ARAGÃO, L. F.; BARBIERI, M. A.; H. BETTIOL, H.; COIMBRA, L. C. e RIBEIRO, V. S. Fatores de risco para prematuridade em São Luís, Maranhão, Brasil. *Cad. Saude Publica*, v. 20, p. 1, p. 57-63. 2004
- ASBILL, K. K.; HIGGINS, R. V.; BAHRANI-MOSTAFAVI, Z.; VACHRIS, J. C.; KOTROTSIOS, S. H.; ELLIOT, M. C. e PRICE, D. K. Detection of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis colonization of the gravid cervix. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 183, n. 2, p. 340-344. 2000.
- ASTOLFI, P. e ZONTA L. A. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender. *Hum.Reprod.*, v. 14, n. 11, p. 2891-2894. 1999.
- BLAS, M. M.; CANCHIHUAMAN, F. A.; ALVA, I. E. e HAWES, S. E. Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Infect.*, v. 83, n. 4, p. 314-318. 2007.
- BOGAVAC, M.; ALEKSIC, S. e RADULOVIC, A. [Chlamydia trachomatis--a possible cause of premature labor]. *Med.Pregl.*, v. 55, n. 3-4, p. 146-148. 2002.
- BROCKLEHURST, P. e ROONEY, G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, v. 1, n. 2, p. CD000054. 2008.
- CARVALHO, N. S.; ANGELI, R. e KRAJDEN, M. Prevalencia dos Agentes de Cervicite: Análise da Literatura. *DST-J bras Doenças Sex Transm.*, v. 16, n. 4, p. 56-60. 2004.

CHAN, B. C. e LAO T.T. Effect of parity and advanced maternal age on obstetric outcome. *Int.J Gynaecol.Obstet.*, v. 102, n. 3, p. 237-41. 2008.

CLAMAN, P.; TOYE, B.; PEELING, R. W.; JESSAMINE, P. e BELCHER, J. Serologic evidence of Chlamydia trachomatis infection and risk of preterm birth. *CMAJ.*, v. 153, n. 3, p. 259-262. 1995.

CODES, J. S.; COHEN, D. A.; MELO, A.N.; SANTOS, A. B.; CODES J. J. G.; JÚNIOR, J. C. S. e RIZ, R. Detecção de doenças sexualmente transmissíveis em clínica de planejamento familiar da rede pública no Brasil. *Rev.Bras.Ginecol.Obst.*, v. 24, n. 2, p. 27-31. 2002.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. *Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos*. Resolução 196/96. 1996.

CORRALES, H.; NIEVES, B.; SÁNCHEZ, K.; VEGAS, L. e SANTOS, M. Chlamydia trachomatis infections in pregnancy with complications obstetrical. *Rev.Fac.Farm.(Merida)*, v. 45, n. 2, p. 27-31. 2003.

CRAM, L. F.; ZAPATA, M. I.; TOY, E. C. e BAKER, B. Genitourinary Infections and Their Association with Preterm Labor. *Am.Fam.Physician*, v. 65, n. 2, p 241-8. 2002.

Cunningham, F. G.; Mac Donald, P. C. M.; Gant, N. F. ; Leveno, K. J.; Gilstrap III, L. C.; Hankins, G. D. V. and Clark, S. L. *Parto Pré-termo*. In: Williams Obstetrics: Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000. p. 700-726.

DATTA, S. D.; STERNBERG, M. ; JOHNSON, R. E.; BERMAN, S.; PAPP, J. R.; MCQUILLAN, G. e WEINSTOCK, H. Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. *Ann.Intern.Med.*, v. 147, n. 2, p. 89-96. 2007.

Duarte, G. *Clamídiase genital*. In: Diagnóstico e conduta nas infecções Ginecológicas e Obstétricas. Ribeirão Preto: FUNPEC, 2004. p. 95-98.

Duarte, G. *Doenças sexualmente transmissíveis e gravidez*. In: Peixoto, S. (ed). Pré-natal. 4. ed. São Paulo: Roca, 2004. p. 972-990.

FARINA, C., ORAVEC, R. e VEN POSER, B. Diagnóstico laboratorial da infecção por Chlamydia trachomatis e desvantagens das técnicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 38, n. 2, p. 125-133. 2002.

GAYDOS, C. A.; HOWELL, M. R.; QUINN, T. C.; GAYDOS, J. C. e MCKEE, K. T. Jr. Use of ligase chain reaction with urine versus cervical culture for detection of Chlamydia trachomatis in an asymptomatic military population of pregnant and nonpregnant females attending Papanicolaou smear clinics. *J Clin.Microbiol.*, v. 36, n. 5, p. 1300-1304. 1998.

GENCAY, M.; KOSKINIEMI, M.; AMMALA, P.; FELLMAN, V.; NARVANEN, A.; WAHLSTROM, T.; VAHERI, A. e PUOLAKKAINEN, M. Chlamydia trachomatis seropositivity is associated both with stillbirth and preterm delivery. *APMIS*, v. 108, n. 9, p. 584-588. 2000.

GENCAY, M.; KOSKINIEMI, M.; FELLMAN, V.; AMMALA, P.; VAHERI, A. e PUOLAKKAINEN, M. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants. *APMIS*, v. 109, n. 9, p. 636-640. 2001.

GENCAY, M.; PUOLAKKAINEN, M.; WAHLSTROM, T.; AMMALA, P.; MANNONEN, L.; VAHERI, A. e KOSKINIEMI, M. L. Chlamydia trachomatis detected in human placenta. *J Clin.Pathol.*, v. 50, n. 10, p. 852-855. 1997.

GIBBS, R. S.; ROMERO, R.; HILLIER, S. L.; ESCHENBACH, D. A. e SWEET, R.L. A review of premature birth and subclinical infection. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 166, n. 5, p. 1515-1528. 1992.

GONCALVES, L. F.; CHAIWORAPONGSA, T. e ROMERO, R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment.Retard.Dev.Disabil.Res.Rev.*, v. 8, n. 1, p. 3-13. 2002.

HOLLEGAARD S.; VOGEL I.; THORSEN P.; JENSEN, I. P.; MORDHORST, C. H. e JEUNE, B. Chlamydia trachomatis C-complex serovars are a risk factor for preterm birth. In vivo (*In vivo (Athens Greece)*), v. 21, n. 1, p. 107-112. 2007.

JIMÉNES, A. L.; GOTLIEB, S. L. D.; HARDY, E. e ZANEVELD, L. J. D. Prevenção de doenças sexualmente transmissíveis em mulheres: associação com variáveis sócio-econômicas e demográficas. *Cad.Saude Publica*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 55-62. 2001.

KADZHAIA, D. e MERABISHVILI, N. Prevalence and risk factors for Chlamydia trachomatis infection in pregnant women. *Georgian.Med.News*, v. 129, n. 1, p. 33-36. 2005.

KARINEN, L., POUTA, A.; BLOIGU, A.; KOSKELA, P.; PALDANIUS, M.; EINONEN, M.; SAIKKU, P.; JERVELIN, M. R. e HARTIKAINEN, A. L. Serum C-reactive protein and Chlamydia trachomatis antibodies in preterm delivery. *Obstet.Gynecol.*, v. 106, n. 1, p. 73-80. 2005.

KAROWICZ-BILINISKA, A.; KUS, E.; KAZIMIERA, W.; MASCILO, A.; BRZOZOWSKI, M.; B. NIEDZWIECKA, B. e KOWALSKA-KOPREK, U. [Chlamydia trachomatis infection and bacterial analysis in pregnant women in II and III trimester of pregnancy]. *Ginekol.Pol.*, v. 78, n. 10, p. 787-791. 2007.

KOVACS, L., NAGY, E.; BERBIK, I.; MESZAROS, G.; DEAK, J. e NYARI, T. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. *Int.J.Gynaecol.Obstet.*, v. 62, n. 1, p. 47-54. 1998.

LEE, H. H.; CHERNESKY, M.A.; SCHACHTER, J.; BURCZAK, J. D.; ANDREWS, W. W.; MULDOON, S.; LECKIE, G. e STAMM, W. E. Diagnosis of Chlamydia trachomatis genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. *Lancet*, v. 345, n. 8944, p. 213-216. 1995.

LEONG, W. P.; VIEGAS, O. A. e RATNAM, S. S. Premature childbirth: social and behavioural risks in Singapore. *J Biosoc.Sci*, v. 25, n. 4, p. 465-472. 1993.

Lipshiz J.; Pierce P.M. and Arntz M., 1993, *Preterm labor*, In: Philadelphia WB Saunders ed., High risk pregnancy: a team approach, Knuppel RA,Drukker JE: p. 141-152.

- LOCKWOOD, C. J. e KUCZYNSKI, E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr.Perinat.Epidemiol*, v. 15, n. Suppl 2, p. 78-89. 2001.
- MARQUES, C. A. S. e MENEZES, M. L. B. Infecção genital por Chlamydia trachomatis e esterilidade. *J bras Doenças Sex Transm*, v. 17, n. 1, p. 66-70. 2005.
- MARTENS, P. J.; MAYER, T. e DERKSEN, S. Factors affecting adolescent reproductive health in Manitoba. *Can.J Public Health*, v. 93, n. Suppl 2, p. S39-S43. 2002.
- MARTIN, D. H., KOUTSKY, L.; ESCHENBACH, D. A.; DALING, J. R.; ALEXANDER, E. R.; BENEDETTI, J. K. e HOLMES, K. K. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. *JAMA*, v. 247, n. 11, p. 1585-1588. 1982.
- MARTINS, L. B. M.; PAIVA, L. H. S. C.; OSIS, M. J. D.; OUSA, M. H.; NETO, A. M. P. e TADINI, V. Fatores associados ao uso de preservativo masculino e ao conhecimento sobre DST/AIDS em adolescentes de escolas públicas do Município de São Paulo, Brasil. *Cad.Saúde Pública*, v. 22, n. 2, p. 315-323. 2006.
- MARTIUS, J.; KROHN, M. A.; HILLIER, S. L.; STAMM, W. E.; HOLMES, K. K. e ESCHENBACH, D. A. Relationships of vaginal Lactobacillus species, cervical Chlamydia trachomatis, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet.Gynecol*, v. 71, n. 1, p. 89-95. 1988.
- MEDINA, M.; MOYA, W.; HIDALGO, L.; CALLE, A.; TERAN, E. e CHEDRAUI, P. Molecular identification of endocervical Chlamydia trachomatis infection among gestations at risk for preterm birth in Ecuador. *Arch.Gynecol.Obstet.* v. 15, n. 1, p. 141-7. 2008.
- MEIS, P. J. et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am.J Obstet.Gynecol*, v. 173, n. 4, p. 1231-1235. 1995.
- MEIS, P. J. et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am.J Obstet.Gynecol*, v. 178, n. 3, p. 562-567. 1998.
- MILLER, K. E. Diagnosis and treatment of Chlamydia trachomatis infection. *Am.Fam.Physician*, v. 73, n. 8, p. 1411-1416. 2006.
- MORGAN, M. A.; GOLDENBERG, R. L. e SCHULKIN, J. Obstetrician-gynecologists' screening and management of preterm birth. *Obstet.Gynecol*, v. 112, n. 1, p. 35-41. 2008.
- Naud, P. S. V.; Matos, J. C.; Beckeer, E.; Fedrizzi, E. and Chaves, E. M. 2001, *Gravidez e doenças sexualmente transmissíveis*. In: Benzecry, R.; Oliveira, H.C. and Lemgruber I. eds., *Tratado de Obstetrícia - Febrasgo*: Rio de Janeiro: Revinter, 2001, p. 624-626.
- NGASSA, P. C. e EGBE J. A. Maternal genital Chlamydia trachomatis infection and the risk of preterm labor. *Int.J Gynaecol.Obstet.*, v. 47, n. 3, p. 241-246. 1994.

OSTASZEWSKA-PUCHALSKA, I.; WILKOWSKA-TROJNIEL, M.; ZDRODOWSKA-STEFANOW, B. e KNAPP, P. Chlamydia trachomatis infections in women with adverse pregnancy outcome. *Med.Wieku.Rozwoj.*, v. 9, n. 1, p. 49-56. 2005.

PAAVONEN, J. e EGGERT-KRUSE W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum.Reprod.Update.*, v. 5, n. 5, p. 433-447. 1999.

PAUKKU, M., KILPIKARI, R.; PUOLAKKAINEN, M.; OKSANEN, H.; APTER, D. e PAAVONEN, J. Criteria for selective screening for Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Dis.*, v. 30, n. 2, p. 120-123. 2003.

PHILLIPS, R. S.; HANFF, P. A. ; HOLMES, M. D.; WERTHEIMER, A. e ARONSON M. D. Chlamydia trachomatis cervical infection in women seeking routine gynecologic care: criteria for selective testing. *Am.J.Med.*, v. 86, n. 5, p. 515-520. 1989.

RAHANGDALE, L.; GUERRY, S.; BAUER, H. M.; PACKEL, L.; RHEW, M.; BAXTER, R.; CHOW, J. e BOLAN, G. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis.*, v. 33, n. 2, p. 106-110. 2006.

RASTOGI, S.; DAS, B.; SALHAN, S. e MITTAL, A. Effect of treatment for Chlamydia trachomatis during pregnancy. *Int.J Gynaecol.Obstet.*, v. 80, n. 2, p. 129-137. 2003.

RUIZ, A. I.; SÁNCHEZ, O.; OSTOS, O.; ANGEL, E.; BNILLA, H.; CIFUENTES, C. e CORRA, C. A pilot study regarding the prevalence of infection caused by Chlamydia trachomatis as detect by PCR in women undergoing premature labor in the instituto Materno Infantil in Bgotá, Colombia. *Rev.Colomb.obstet.ginecol.*, v. 56, n. 3, p. 225-230. 2005.

SCHACHTER, J.; STAMM, W. E.; QUINN, T. C.; ANDREWS, W. W.; BURCZAK, J. D. e LEE, H. H. Ligase chain reaction to detect Chlamydia trachomatis infection of the cervix. *J Clin.Microbiol.*, v. 32, n. 10, p. 2540-2543. 1994.

SCLOWITZ, I. K. e SANTOS, I. S. [Risk factors for repetition of low birth weight, intrauterine growth retardation, and prematurity in subsequent pregnancies: a systematic review]. *Cad.Saude Publica.*, v. 22, n. 6, p. 1129-1136. 2006.

SHANKAR, M.; DUTTA, R.; GKARAS, A.; TAN, B.; KADIR, R. A.e ECONOMIDES, D. Prevalence of Chlamydia trachomatis and bacterial vaginosis in women presenting to the early pregnancy unit. *J Obstet.Gynaecol.*, v. 26, n. 1, p. 15-19. 2006.

SHEFFIELD, J. S. et al. Spontaneous resolution of asymptomatic Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Obstet.Gynecol.*, v. 105, n. 3, p. 557-562.

Silva, J. L. P. *Prematuridade: Aspectos Obstétricos*. In: Obstetrícia Básica: São Paulo, Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1995. p. 372-386.

SKJELDESTAD, F. E. e DALEN, A. The prevalence of Chlamydia trachomatis in the cervix of puerperal women, and its consequences for the outcome of pregnancy. *Scand.J.Prim.Health Care*, v. 4, n. 4, p. 209-212. 1986.

SWEET, R. L.; LANDERS, D. V.; WALKER, C. e SCHACHTER, J. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 156, n. 4, p. 824-833. 1987.

WORKOWSKI, K. A. e BERMAN, S. M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm.Rep.*, v. 55, n. RR-11, p. 1-94. 2006.

WORKOWSKI, K. A.; LEVINE, W. C. e WASSERHEIT, J. N. U.S. Centers for Disease Control and Prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: an opportunity to unify clinical and public health practice. *Ann.Intern.Med.*, v. 137, n. 4, p. 255-262. 2002.

YONKOVA V. *Chlamydia trachomatis* infection and risk of preterm birth. *Journal of Trombosis and Haemostasis*, v. 5, Supplement n. 1, p. 902-p_1584. 2007.

Zamith, R.; Sartori, M. G. F. and Girão, J. B. C. *Clamídias e Micoplasmas*. In: Patologia do Trato Genital Inferior: São Paulo, Roca Ltda, 2005. p. 186-197.

ZEPETA, R. R., P. R. MEDINA, M. B. BARAJAS, T. P. RAMIREZ, A. F. GARCIA, V. G. BECERRA, A. C. LOPES, e A. B. CUÉLLAR. Chlamydia trachomatis infection in pregnant women with premature membrane rupture or premature delivery threat. *Rev.biomed.(Mexico)*, v. 12, n. 3, p. 158-165. 2001.

ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Chlamydia trachomatis no canal cervical de gestantes e o parto prematuro.

- a) A senhora está comparecendo a Maternidade Darcy Vargas para ser consultada e examinada, e está sendo convidada a participar de um estudo que irá avaliar uma infecção do colo uterino, que caso exista pode trazer problemas tanto para a sua saúde quanto para do seu bebê. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é avaliar a relação desta infecção, causada por uma bactéria chamada *Chlamydia trachomatis*, com o nascimento de fetos prematuros.
- c) Caso a senhora aceite participar desta pesquisa, será necessário responder a um questionário e realizar um exame ginecológico para a coleta de material.
- d) Como qualquer exame a senhora poderá experimentar alguns desconfortos, como uma dor leve na colocação do espelho vaginal e muito pouco provável um fluxo vaginal avermelhado, que deverá parar em pouco tempo.
- e) O material utilizado para esta coleta será totalmente descartável, portanto a senhora e o seu filho terão todas as garantias que este exame não trará problemas significativos.
- f) Este estudo trará benefícios, pois caso tenha um resultado positivo, poderemos tratá-la e minimizar os problemas para a gravidez e seu filho.
- g) O Médico Manoel Pereira Pinto Filho e os Residentes de plantão na Enfermaria de Maior Risco da Maternidade Darcy Vargas, poderão ser contatados a qualquer hora pelos telefones: 0xx47 3433-0499 e 9972-0665, ou pessoalmente para lhe prestar informações conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- h) Estão garantidas todas as informações que a senhora queira, antes durante e depois do estudo.

- i) Caso o resultado do exame seja positivo, será garantido tratamento para a senhora e seu esposo.
- j) A sua participação neste estudo é voluntária, portanto a senhora tem a liberdade de se recusar a participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento que está assegurado.
- k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade de sua identidade (de seu nome) seja mantida.
- l) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (materiais, e exames, etc.) não são de responsabilidade da senhora.
- m) Pela sua participação no estudo, a senhora não receberá qualquer valor em dinheiro, e terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado gratuitamente na Maternidade Darcy Vargas.
- n) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidada a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e o tratamento caso necessário. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o exame e o tratamento, caso necessário, e sei que qualquer problema relacionado ao exame e ao tratamento será realizado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

_____ Data ____ / ____ / ____

Manoel Pereira Pinto Filho _____ Data ____ / ____ / ____

ANEXO II**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

Chlamydia trachomatis no canal cervical de gestantes e o parto prematuro.

Data: _____ / _____ / _____

Iniciais do Nome: _____

Número do prontuário ou da ficha de admissão (registro): _____

Endereço:

Rua: _____ Bairro: _____

Município: _____ CEP: _____ Fone: _____

Idade gestacional: _____ semanas e _____ dias.

Idade materna: Variável contínua em anos completos: _____ anos

Escolaridade: Analfabeto: _____ Anos completos: _____

Paridade: Gesta: _____ Aborto: _____ Para: _____ Cesárea: _____

Estado marital: Com parceiro fixo: _____ Sem parceiro fixo: _____

Número de parceiros nos últimos dois anos: _____ parceiros.

Coito protegido por uso de preservativo (condom):

Nunca: _____ Às vezes, sempre ou quase sempre: _____

Presença da *Chlamydia Trachomatis*: Sim: _____ Não: _____

ANEXO III

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Ofício nº 466/08

Joinville, 16 de Maio de 2003.

A
Dr. Manoel Pereira Pinto Filho
Nesta

Ref. Aprovação de Projeto de Pesquisa

Comunicamos que Projeto de Pesquisa com o Título: **“CHLAMYDIA TRACHOMATIS NO CANAL CERVICAL DE GESTANTES E O PARTO PREMATURO”**, tendo como Orientador o Profº Dr. Newton Sérgio de Carvalho, foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Unidade Hospitalar, sob o Protocolo nº 011/03 e o mesmo **FOI APROVADO em 16 de Maio de 2003.**

Permanecendo ao dispor, subscrevemo-nos.

Atenciosamente

Dr. Valdir Martins Lampa
Gerente Técnico
Maternidade Darcy Vargas

ANEXO IV

ARTIGO FORMATADO PARA PUBLICAÇÃO

Chlamydia Trachomatis cervical infection - a risk factor for prematurity ?

A case-control study with **2330 words**

Manoel Pinto Filho¹, Almir Antonio Urbanetz², Edison Gomes Tristão², Claudete Regiane², Newton Sergio de Carvalho²

¹University of the Joinville area– UNIVILLE, Darcy Vargas Maternity, Joinville, Santa Catarina, Brazil.

²Federal University of Paraná – Obstetrics and Gynecology Department, Infectious Diseases Sector from Clinic Hospital, Curitiba, Paraná, Brazil.

Corresponding author :

Newton Sergio De Carvalho

Universidade Federal do Paraná – Hospital de Clínicas,

Rua General Carneiro, 181, 6º Andar (Maternidade)

CEP: 80060-240 – Curitiba – Paraná – Brasil

Telefone/Fax: +55 (41) 3360-7239

email: infectogin@hotmail.com

Key words: *Chlamydia trachomatis*; preterm birth.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between the presence of *Chlamydia trachomatis* in the pregnant cervix and preterm birth.

Method: Unpaired case-controlled study conducted among 237 pregnant women divided into two groups: 79 cases of prematurity between 26 and 33 weeks of gestation, and 158 controls with full - term gestations. Number of gestations, and high-risk sexual habits were socio-demographic control factors. *Chlamydia trachomatis* detection was carried out through polymerase chain reaction-based assays.

Results: Relative frequency of patients with *Chlamydia trachomatis* was 6.3% in the study population and 5.1% in the control group ($p=0.76$) – *odds ratio* (OR) 1.27 [CI 0.35 to 4.46]. After multivariable logistic regression analysis, only the cases of patients with low educational level and non-regular sexual partners were significantly associated with preterm birth.

Conclusion : No association was found between the presence of *Chlamydia trachomatis* in the cervix of pregnant women and preterm birth. In patients with low educational level, and non-regular sexual partners this relation was demonstrated.

Introduction

Prematurity is one of the main causes of perinatal mortality and morbidity. In spite of new approaches for screening, diagnosis, and treatment, the incidence of preterm birth (PB) has remained steady in the last 40 years, ranging from 8 to 10%. [1-3]

Multiple factors are incriminated in the etiopathogeny of prematurity, showing one or more associated factors. In 60% of times, PB is spontaneous due to ill-defined causes. [4]

Epidemiological evidences report urinary and lower genital tract infections as one of the key etiological factors. Out of all specific PB- related infections, those caused by *Chlamydia trachomatis* (CT) are particularly important due to their high incidence rate in the population. It is believed to be the most common sexually-transmitted disease (STD), responsible for 700 thousand new cases every year.[1-3,5]

Studies on CT infection prevalence during pregnancy show rates ranging from 5.8% to 37%. Statistical data is scarce in Brazil, where rates range from 2.1% to 10.2%. [6-9], probably due to the fact that notification of CT is not compulsory.

Chlamydia trachomatis (CT) is a small gram-negative bacteria with potential to infect eukaryotic cells. It is an obligate intracellular bacterium that uses the mitochondrial system of the host cell for the production of energy. Transmission occurs through sexual contact and vertical transmission should be taken into account. There has been controversy over its transmission, and ascending ovular infection may lead to miscarriage, premature rupture of membranes, PB, intrauterine growth restriction, and fetal death. [10-14]

Symptoms are usually absent, characterized by a little vaginal discharge and mucopurulent cervicitis, associated with dysuria. Some cases may be presented as pelvic inflammatory disease with complications such as chronic pelvic pain, sterility and ectopic pregnancy. [4,15]

Polymerase chain reaction-based assays (PCR) have shown high sensitivity (89%) and specificity (97%) [16-19] in the detection of this infection.

Studies in literature demonstrating an association between CT lower genital tract infection during pregnancy and subsequent PB have been controversial. While some studies found an increased risk and recommended routine screening of higher risk groups, most published research have either used diagnostic tests of low sensitivity, inadequate methods, or have been unable to analyze particularly misleading independent control variables. [2, 20-23]

Considering the differences between the incidence rates of *Chlamydia trachomatis* infection reported so far, and bearing in mind that its association with preterm birth has not yet been clearly established, the aim of this study was to assess any significant relationship between the presence of cervical CT and the occurrence of PB, controlled for socio-demographic characteristics, number of gestations, and high-risk sexual habits.

Methods

This unpaired data control group study was carried out at the Darcy Vargas Maternity Hospital (MDV) in the city of Joinville, Santa Catarina, Brazil. This hospital assists patients from the Brazilian public health system.

The study was authorized by the Ethical Research Board, according to GCP and Brazilian Regulatory Laws.

Sample size was calculated on the basis of a 10% rate of women with full-term deliveries (control group) exposed to the risk factor (*Chlamydia trachomatis*). Calculations were carried out with an odds ratio of 3, study population and control group relationship ratio of 1:2, and type I ($\alpha=0.05$) and II ($\beta=0.20$) errors, resulting in 79 patients in the population study and 158 patients in the control group.

Participants selected were 254 pregnant women randomly and successively chosen for interview from July 1st to October 30th 2005. Inclusion criteria were: in the study population, pregnant women between 26 and 33 weeks of pregnancy, with inevitable premature labor, and in the control group, pregnant women between 37 and 41 weeks of pregnancy, presenting for obstetric consultation. Other criteria for both groups were: age range 18 to 40 years old, single gestation, and normal prenatal biochemical screening tests. Exclusion criteria were: previous prematurity, conization by loop, vaginal bleeding, smoking, antibiotic therapy, abruption placentae, placenta praevia, hypertension, fetal and uterus malformation, polyhydramnios and uncertain gestational age.

Dependent variable included and analyzed was: study population with premature births and the control group with full-term births. The main independent variable was the presence of cervical *Chlamydia trachomatis*. Independent control variables were: maternal age, marital status, educational level, number of gestations, number of sexual partners in the two preceding years and condom use.

Patients were informed of the aims of the study, risks, benefits, interview protocol, data collection instrument, and on how collection of material from cervix would be performed before the informed consent was obtained.

A collection kit composed by a brush and a vial containing 1ml of cell-preservation liquid was used.

The same laboratory was used for the processing and storing of specimens. The CT study was carried out through PCR and results were: detected and non-detected. Twelve patients from the study population and five patients from the control group were excluded due to endocervical collection problems.

The 237 pregnant women meeting all the previously established inclusion and exclusion criteria were divided into two groups: 79 women in the study population and 158 in the control group.

Data were entered into an electronic database sheet using SPSS Smart Viewer – 10.0 (SPSS®) software.

Statistical tests were selected based on variable distribution and independent characteristics. For both groups, 2-tailed tests were used, considering that differences might be scattered on both sides of the curve, with a significance rate of 5%.

In order to evaluate possible differences between the study population and the control group with regards to infection by *Chlamydia trachomatis*, as well as to other categorical variables, the non-parametric chi-square test with a continuity correction (for 2 x 2 tables) or Fisher's exact test were used. Odds ratio and confidence intervals were calculated to estimate association between categorical variables.

The multivariable logistic regression analysis model was used to identify variables that best contributed to the discrimination between groups. Curves showed the variability of independent measures, e.g. the presence of *Chlamydia trachomatis* in the cervix of pregnant women, in relation to the odds of premature birth taking place.

When positive results were present, CT drug treatment for both partners was prescribed.

Results

The rate of patients with *Chlamydia trachomatis* was 6,3% (5/79) in the study population and 5.1% (8/158) in the control group. The 1.2 percent difference between the groups was not significant ($p=0.76$) (odds ratio 1.27 CI 0.35 to 4.46) (Table 1).

Odds ratio for PB in the ≤ 20 year-old group was 1.86 CI 0.99 to 3.51 when compared to the > 20 year-old group, thus a non-significant result according to the confidence interval that included the value 1.0 (Table 2).

Significant association was found between low educational level and PB ($p=0,011$) (odds ratio 2.18 CI 1.18 to 4.02) (Table 2).

Using one or more gestations as reference, odds ratio calculated was 1.0, thus non significant (Table 2).

The relative frequency of pregnant women with “non-regular sexual partners” was 16.5 percent higher among pregnant women with PB than among those with full-term deliveries, showing a significant association ($p=0.015$) (odds ratio 2.12 CI 1.15 to 3.91) (Table 2).

The variable “number of sexual partners in the previous two years” showed a significant statistical association ($p=0,034$) for the occurrence of PB (odds ratio 1.88 CI 1.04 to 3.38) (Table 02).

No statistically significant association was found between the premature birth and full term birth groups and the variable “condom use”– $p=0.812$ (Table 02).

In this study, variables that have shown a significant association with PB upon multivariable logistic regression analysis were low educational level (odds ratio 2.05 CI 1.15 to 3.67) and the non-regular sexual partners patients, (odds ratio 1.98 CI 1.11 to 3.54).

Discussion

Lower genital tract infection as a potential cause of PB has been subject to several studies in recent years. Literature showing possible association between infection by CT and preterm births has generated controversy and conflict.

In specimens obtained for this study, the presence of cervical CT was not associated with preterm birth. No evidence was found that the presence of CT is a risk factor for prematurity.

Care should be taken when comparing the results from this study with others from literature, as differences can be found with regards to inclusion criteria methods, statistical choices and laboratory techniques for detecting CT. [2,9]

Other studies seem to corroborate results from the present study. Andrews et al., (2006) using ligase chain reaction-based assays in urinary specimens in the 16th and 23rd weeks of gestation in two randomized groups, with and without treatment for bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*, concluded that infection by CT was neither associated with an increased risk of preterm birth, nor that treatment for CT lowered the incidence of preterm delivery. [2]

Likewise, no association between CT and preterm birth was found in results from Karowicz-Niliniska (2007). This study investigated two groups of pregnant women at risk for premature birth, divided into 200 patients in the second trimester and 200 patients in the third trimester. Besides, no association was found in Sweet (1987) who studied 270 pregnant women diagnosed with CT in cervix compared with 270 women in the control group. [13,24]

Moreover, controversy and lack of consensus can be found in studies which show an association between CT and PB. [25, 26]

Andrews (2000), in a control case study, used ligase chain reaction-based assays for the detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens in the 24th and 28th weeks of gestation. Genitourinary infection diagnosed in the 24th week of gestation doubled the risk of preterm birth before 37 weeks, (odds ratio 2.2 CI 1.03 to 4.78) and showed three times higher risk before 35 weeks, (odds ratio 3.2 CI 1.08 to 9.57).[6]

Similarly, Blas et al., (2007) in a cohort study analyzed 851 pregnant women with and 3.404 women without *Chlamydia trachomatis* and noted in the positive group an estimated relative risk of 1.46 (CI 1.08 to 2.17) for preterm birth. Karinen et al., (2005), in a control case study of 104 spontaneous preterm births and 402 full term births observed four times higher risk of preterm birth in the positive group, (odds ratio 4.3 CI 2.0 to 9.3); higher before 34 weeks (odds ratio 5.6 CI 2.1 to 14.5). [20,27]

Absence of statistically significant association between preterm birth and maternal age, number of gestations or male condom use is consistent with literature. [11,22,28,29]

The significant association between low educational level and PB confirms results from other studies. Similar results were found by Leong et al., (1993) and Lipshiz et al., (2004). Educational level as a reliable indicator of socio-economic conditions is related to employment opportunities, activity and type of work, dietary quality, access to medical care and social opportunities. [5,30]

After multivariable logistic regression analysis, independent control variables that showed a significant association with preterm births were low educational level and pregnant women with non-regular partners, even in the case of lower association (odds ratio 2.18 to 2.05 and odds ratio 2.12 to 1.98). These have confirmed to be a

risk factor for prematurity, when compared with patients with high-school or higher education and regular partners. This result was not found in the variable number of sexual partners in the two preceding years, possibly due to the influence of other factors such as marital status and low educational level.

Results are consistent as they define the role of CT infection as a risk-specific factor for preterm birth. However, when compared to results found in literature, controversy arises.

Indeed, the best approach for a conclusive answer would be a randomized, double blind clinical trial with two groups: one treated with antibiotics and another one with placebo, for those pregnant women with a positive CT screening test. Such a trial is clearly out of the question due to ethical concerns.

Finally, the relative higher 1.2 percent frequency in the cases of PT than in the full term deliveries suggests a tendency towards this association. However, treatment of CT may not be able to prevent prematurity. Prenatal screening routine as a public health strategy aiming at minimizing adverse gestational outcomes, mainly in the risk factor groups, is in agreement with literature.

Conclusion

Presence of *Chlamydia trachomatis* in the cervix of pregnant women showed no association with preterm births. Variables showing significant statistical association with preterm births upon multivariable logistic regression analysis were low educational level and pregnant women with non-regular sexual partners.

Tables

TABLE 01 – RELATIVE FREQUENCY AND ODDS RATIO OF PRETERM BIRTHS
ACCORDING TO THE PRESENCE OF *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*
IN THE CERVIX OF PREGNANT WOMEN

<i>Presence of Chlamydia</i>	Preterm birth % (n)	Full term births % (n)	OR	CI 95% p/ OR
Positive	6.3 (5)	5.1 (8)	1.27	0.35 – 4.46
Negative	93.7 (74)	94.9 (150)	1.00	
Total	100 (79)	100 (158)		

Fisher's exact test – $p = 0,764$

OR = *odds ratio*

CI = confidence interval

TABLE 02 – RELATIVE FREQUENCY AND ODDS RATIO OF PRETERM BIRTHS
ACCORDING TO INDEPENDENT CONTROL VARIABLES
(POSSIBLY MISLEADING)

Independent control variables (risk factor)	Preterm birth % (n)	Full-term births % (n)	OR	CI 95% OR	p/ p
Maternal age					
≤ 20 years old	35.4 (28)	22.8 (36)	1.86	0.99 – 3.51	0.056
> 20 years old	64.6 (51)	77.2 (122)	1.00		
Educational level					
Primary school	69.6 (55)	51.3 (81)	2.18	1.18 – 4,02	0.011
High school and higher education	30.4 (24)	48.7 (77)	1.00		

Number of gestations

1	51.9 (41)	47.5 (75)	1.19	0.67 – 2.13	0.613
≥ 2	48.1 (38)	52.5 (83)	1.00		

Marital status

Non-regular partner	41.8 (33)	25.3 (40)	2.12	1.15 – 3.91	0.015
With regular sex.partner	58.2 (46)	74.7 (118)	1.00		

Sexual partners

≥ 2	49.4 (39)	34.2 (54)	1.88	1.04 – 3.38	0.034
1	50.6 (40)	65.8 (104)	1.00		

Condom use

Never	64.6 (51)	62.0 (98)	1.12	0.61 – 2.03	0.812
Sometimes or usually	35.4 (28)	38.0 (60)	1.00		
Total	100 (79)	100 (158)			

p = Chi-square test with continuity correction.

OR = *odds ratio*

CI = confidence interval

TABLE 03 – INDEPENDENT CONTROL VARIABLES ASSOCIATED TO PRETERM BIRTHS AFTER MULTIVARIABLE LOGIC REGRESSION ANALYSIS
[n=237]

Variable	Coef.	E.P. Coef.	OR	IC 95%
				p/ OR
Educational level (primary school)	0.720	0.296	2.05	1.15 – 3.67
Marital status(non-regular sexual partner)	0.683	0.297	1.98	1.11 – 3.54
Constant	-1.357	0.253		

OR = *odds ratio*

CI = confidence interval

Reference List

- [1] ACOG. Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor. Obstet Gynecol 2003 May;101(5 Pt 1):1039-47.
- [2] Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA et al. Midpregnancy genitourinary tract infection with Chlamydia trachomatis: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis. Am J Obstet Gynecol 2006 February;194(2):493-500.
- [3] Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. Paediatr Perinat Epidemiol 2001 July;15 Suppl 2:78-89.
- [4] Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. Hum Reprod Update 1999 September;5(5):433-47.

- [5] Leong WP, Viegas OA, Ratnam SS. Premature childbirth: social and behavioural risks in Singapore. *J Biosoc Sci* 1993 October;25(4):465-72.
- [6] Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000 September;183(3):662-8.
- [7] Shankar M, Dutta R, Gkaras A, Tan B, Kadir RA, Economides D. Prevalence of Chlamydia trachomatis and bacterial vaginosis in women presenting to the early pregnancy unit. *J Obstet Gynaecol* 2006 January;26(1):15-9.
- [8] Sheffield JS, Andrews WW, Klebanoff MA et al. Spontaneous resolution of asymptomatic Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005 March;105(3):557-62.
- [9] Workowski KA, Levine WC, Wasserheit JN. U.S. Centers for Disease Control and Prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: an opportunity to unify clinical and public health practice. *Ann Intern Med* 2002 August 20;137(4):255-62.
- [10] Datta SD, Sternberg M, Johnson RE et al. Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. *Ann Intern Med* 2007 July 17;147(2):89-96.
- [11] Gencay M, Koskiniemi M, Ammala P et al. Chlamydia trachomatis seropositivity is associated both with stillbirth and preterm delivery. *APMIS* 2000 September;108(9):584-8.

- [12] Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992 May;166(5):1515-28.
- [13] Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter J. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987 April;156(4):824-33.
- [14] Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006 August 4;55(RR-11):1-94.
- [15] Miller KE. Diagnosis and treatment of Chlamydia trachomatis infection. *Am Fam Physician* 2006 April 15;73(8):1411-6.
- [16] Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B. Genitourinary Infections and Their Association with Preterm Labor. *Am Fam Physician* 2002 January 15;65(2).
- [17] Gaydos CA, Howell MR, Quinn TC, Gaydos JC, McKee KT, Jr. Use of ligase chain reaction with urine versus cervical culture for detection of Chlamydia trachomatis in an asymptomatic military population of pregnant and nonpregnant females attending Papanicolaou smear clinics. *J Clin Microbiol* 1998 May;36(5):1300-4.
- [18] Lee HH, Chernesky MA, Schachter J et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. *Lancet* 1995 January 28;345(8944):213-6.
- [19] Schachter J, Stamm WE, Quinn TC, Andrews WW, Burczak JD, Lee HH. Ligase chain reaction to detect Chlamydia trachomatis infection of the cervix. *J Clin Microbiol* 1994 October;32(10):2540-3.

- [20] Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, Hawes SE. Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: a population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Infect* 2007 July;83(4):314-8.
- [21] Bogavac M, Aleksic S, Radulovic A. [*Chlamydia trachomatis*--a possible cause of premature labor]. *Med Pregl* 2002 March;55(3-4):146-8.
- [22] Claman P, Toye B, Peeling RW, Jessamine P, Belcher J. Serologic evidence of *Chlamydia trachomatis* infection and risk of preterm birth. *CMAJ* 1995 August 1;153(3):259-62.
- [23] Skjeldestad FE, Dalen A. The prevalence of *Chlamydia trachomatis* in the cervix of puerperal women, and its consequences for the outcome of pregnancy. *Scand J Prim Health Care* 1986 November;4(4):209-12.
- [24] Karowicz-Biliniska A, Kus E, Kazimiera W et al. [*Chlamydia trachomatis* infection and bacterial analysis in pregnant women in II and III trimester of pregnancy]. *Ginekol Pol* 2007 October;78(10):787-91.
- [25] Corrales H, Nieves B, Sánchez K, Vegas L, Santos M. *Chlamydia trachomatis* infections in pregnancy with complications obstetrical. *Rev Fac Farm (Merida)* 2003;45(2):27-31.
- [26] Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(1):3-13.
- [27] Karinen L, Pouta A, Bloigu A et al. Serum C-reactive protein and *Chlamydia trachomatis* antibodies in preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005 July;106(1):73-80.

- [28] Gencay M, Puolakkainen M, Wahlstrom T et al. Chlamydia trachomatis detected in human placenta. J Clin Pathol 1997 October;50(10):852-5.
- [29] Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationships of vaginal Lactobacillus species, cervical Chlamydia trachomatis, and bacterial vaginosis to preterm birth. Obstet Gynecol 1988 January;71(1):89-95.
- [30] Lipshiz J, Pierce PM, Arntz M. Preterm labor. In: Philadelphia: WB Saunders, editor. *High risk pregnancy: a team approach*, Knuppel RA, Drukker JE. 2nd ed. 1993. p. 141-52.